

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03513

研究課題名(和文) オーダーメイド治療に貢献するポータブル血中「薬物」濃度測定器の創出

研究課題名(英文) Development of portable drug concentration measurement system for contributing to a personalized treatment.

研究代表者

緒方 元気 (OGATA, GENKI)

新潟大学・医歯学系・特任講師

研究者番号：80452829

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、最先端のダイヤモンド電極を搭載した血漿薬物濃度の迅速計測系を構築した。標的薬物としてチロシンキナーゼ阻害薬パゾパニブを選択した。ここでは、採取したラット血漿に濃度の異なる分子標的薬を添加し、測定法を検証した。その結果、推奨治療濃度域の計測が可能であった。測定は約35秒で、サンプル処理を含む全工程が10分以内で完了した。次に、ラットにパゾパニブを経口投与し、同様の手順により採血した血漿中濃度の経時変化を測定した。Tmaxは約4時間となり、先行研究と類似していた。迅速、簡便、安価な本計測法の展開により、効果的かつ安心・安全な経口分子標的薬のオーダーメイド治療が可能になると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した、血漿中薬物測定システムは、最先端素材であるダイヤモンド電極をセンサとして活用することにより、これまでLC-MS/MSなどの大型分析装置でしか測定できなかった経口分子標的薬を、迅速、簡便、安価に測定することを実現した。将来、本研究成果により、下記のような課題解決が期待される。(1)効果を最大に、副作用を最小限にする投薬方法の開発の礎となり得る。(2)過剰量投与を抑制し、無駄となる薬を減らすことで、医療費の削減に貢献する。(3)臨床医学や医療のみならず、薬物動態学などの基礎研究の新たな分析ツールとなり得る。

研究成果の概要(英文)：Molecular-targeted anticancer drugs are administrated for any patients in a fixed-dose. The plasma concentration considerably varies among individuals, inducing serious adverse events in some occasions. Recent studies showed relevance of the plasma drug level to the efficacy and toxicity. Nevertheless, the measurement at clinical sites has not yet been fully achieved, owing to lack of the rapid and easy method. To address this issue, we developed a strategy with an electrochemical sensor composed of conductive diamond. Initially, rat plasma mixed in advance with pazopanib was tested. Linear concentration-dependent response was observed along the therapeutic window. Each measurement took ~35 s, and the process was completed in ~10 min. Next, from rats orally administered with pazopanib, and blood of < 60 μ L were longitudinally sampled multiple times. Measured Tmax was ~4 hours, as described in the literature. These approaches accelerate tailored medicine for cancer.

研究分野：生体医工学

キーワード：ダイヤモンド電極 分子標的薬 電気化学 バイオセンサ TDM POCT

1. 研究開始当初の背景

がんは、日本人の死因の第一位であり、超高齢化社会に向けて益々増加しつつある。この難治性疾患を効果的に制御することは、医学的・社会的に重要である。治療の中心となる抗がん剤は、①効きかたに「大きな個人差」があり、②安全に治療できる有効な濃度域が狭く、僅かな過剰投与で副作用が起きやすい。また、③「副作用は重篤」な場合が少なくない。以上3点から、患者一人ひとりに適した投薬法をデザインし、副作用をできるだけ抑え効果を最大にすることが切望されている。しかし、このオーダーメイド治療の実施は、多くの医療施設において困難である。それは、外来やベットサイドで、薬物治療中の患者の血液から、抗がん剤の血中濃度を、安価にかつ短時間で知る方法がないためである。

特に抗がん剤のオーダーメイド投薬では、症状に照らし合わせながら“頻回”の血中モニタリングが不可欠となってくる。現在、薬物濃度を定量するには、(1) LC-MS/MS (質量分析器) など特殊な装置が必要である。よって、殆どの医療施設では、測定を外注しており、(2) 高額な費用と、(3) 結果を受け取るまでに長い日数 (3~16 日) が問題となっている。同時に、(1) ~ (3) の理由から、抗がん剤の毒性や効果、および血中濃度の相関を調査する臨床研究が不十分となり、最適な薬物投与法の開発が滞っている。以上の課題を解決する測定システムの創出は急務である。

ごく最近、申請者らは、最先端の針状「ダイヤモンドセンサ」を活用し、抗がん剤など数種の薬物について、それぞれの濃度を生きた動物の“ごく少量”の体液中からリアルタイム測定する計測基盤を創出した。ダイヤモンドは、他のセンサ素材に比べ、測定可能な化合物の種類が多く、酸化還元反応も速い。以上より、この先端材料は、臨床医療の現場が要請する「簡便・迅速」な薬物測定システムの構築に理想的である。以上のことから、本研究課題の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、導電性ダイヤモンド電極を薬物センサとして活用し、「簡便・迅速」に分子標的型抗がん剤の血中濃度を測定する方法の開発を目的とする。対象となる分子標的薬は、VEGFR-1,2,3 など多標的のチロシンキナーゼ阻害薬であり、軟部肉腫、腎細胞がん治療に用いられるパゾパニブを題材とした。システムの評価にはラットより採血した血漿を用いた。

3. 研究の方法

ダイヤモンド電極

平板の1%ホウ素ドーパダイヤモンド(1%BDD)電極は(図1a)、慶応大学理工学部・栄長教授より提供を受けた。BDD電極は、炭素原にアセトン、ホウ素原にトリメトキシボランガスを使用し、マイクロ波プラズマ装置(MPCVD)を用いて作成された。ホウ素の濃度は、ダイヤモンド電極原料の1%とした。ダイヤモンド皮膜は、平板電極の基板では、n-Si(100)基板上にMPCVD内で堆積した3)。

試薬・溶液調整

パゾパニブは、DMSOに溶解し、3、10、30、50 mMのストック溶液を作成した。ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、テトラメチルアンモニウム(TMA)は、超純水に溶解し、それぞれ1M、10Mのストック溶液を作成した。それぞれのストック溶液は、-30°Cで保管した。

経口投与に使用するパゾパニブは、0.5%メチルセルロース(HPMC)+0.1% Tween-80 にパゾパニブ10 mg/1 mLとなるよう簡易懸濁し、投与直前に作成した。

電気化学測定

全ての *in vitro* 電気化学測定は、ポテンショスタット HZ-7000(北斗電工社製)により、室温(25°C)のファラデーケージ内で測定した。測定装置全体の模式図を図1bに示した。全ての電極は、測定毎に超純水で洗浄し、窒素ガスで水滴を弾き飛ばした。表面積23.75 mm²の1%ホウ素ドーパダイヤモンド(BDD)平板電極、グラッシーカーボン電極、または、白金電極を作用電極とした(図2)。参照電極にはリークレス Ag/AgCl 参照電極(直径2 mm、LF-2:バイオリサーチセンター)を、対極には、直径0.5 mmの白金線をコイル状(長さ:-3mm, 直径:-3mm)にした電極を用いた。各作用電極は、測定前に超純水で洗浄後、10 mMリン酸緩衝生理食塩水(Phosphate buffered saline(PBS): 137 mM NaCl, 8.1 mM Na₂HPO₄, 2.68 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄, pH = 7.4)の溶液において、掃引の範囲-1~+1.5 V、速度100 mV・s⁻¹で3-6回のサイクリックボルタンメトリー(CV)測定することにより、クリーニングした。

血漿サンプルの電気化学測定は、ダイヤモンド電極を使用し、図4aに示したシークエンスプロトコルを用いて測定した。実験に先立ち、ダイヤモンド電極のPre-treatment(電極表面修飾)をした。電極表面を酸素終端化するため、1 mol/L KOH 溶液中にて、電極に1 V, 5 s → -1 V, 20 s → 1 V, 60 sの電圧を与えた。その後、血漿サンプル測定のために、オステルヤング矩形波ストリッピングボルタンメトリー(Osteryoung Square Wave Stripping Voltammetry; OSWSV)法4)にて測定した。本手法の各種パラメータは、電着電位(deposition potential): 1.4 V、電着時間(deposition time): 30 s、

掃引電位: $-0.8 \sim 0.4$ V、 ΔE (step potential): 50 mV、square-wave frequency: 10 Hz、パルス高さ (amplitude): 50 mV と設定した。測定後、次の測定に備え電極表面状態を整えるために、PBS 溶液中にて 2 V, 1 s \rightarrow -3 V, 1 s \rightarrow 2 V, 1 s の Step pulse 電位を電極に与えた。その後、本測定 OSWSV に先立ち電極状態を確認するために、PBS 溶液中にて Cyclic Voltammetry (CV; 掃引範囲: $-1 \sim +1.5$ V, 掃引速度: 100 mV \cdot s $^{-1}$)測定し、コントロール状態を維持しているか確認した。パゾパニブ濃度の定量は、各濃度で得られた OSWSV の曲線において、 -0.45 V と -0.35 V の 2 点間の傾きを算出し、GraphPad Prism 8 を用いて回帰直線の式を求め、検量線を作成した。

血漿サンプル準備

すべてのサンプルは、電気化学測定の直前に調整した (図 3a)。解凍した血漿 100 μ L に、解凍した薬品ストック溶液 (3, 10, 30, 50 mM) を 0.1 μ L 混入し Vortex で 10 秒間混和し、パゾパニブ $0 \sim 150$ μ M の濃度の血漿サンプルを作成した。次に、血漿サンプルにアセトニトリル (ACN 400 μ L) を添加し、10 秒間 Vortex した。その後、それらサンプルを $20,000$ G で 2 分間、遠心分離し、上清 400 μ L に、サーファクタントとして 1 M SDS 0.4 μ L、支持電解質として 10 M TMA 0.4 μ L を添加し、10 秒間 Vortex にて混和した。これを電極 (図 1b) に直接乗せ、電気化学的測定をした。

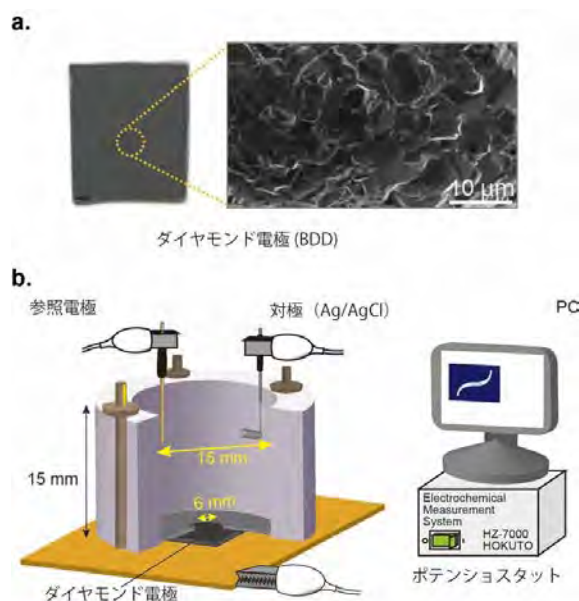


図 1. 測定装置

(a) ダイヤモンド電極、(b) 測定セルと測定装置の模式。

動物

本研究における動物実験は、新潟大学動物実験倫理委員会の指針に従って計画し、同委員会の承認のもと実施した。雄の 6-40 週齢の Wistar ラットを実験に用いた。ラット血漿にパゾパニブを人為的に加えたもの、パゾパニブ経口投与後に採血し得られた血漿のそれぞれについて電気化学的に測定した。

ラットは、ペントバルビタールナトリウム (ソムノペンチル: 64.8 mg/kg) の腹腔内投与により麻酔し、心停止する前に左心房から血液を採取した。これらの動物はそのまま脱血死させた。採取した血液を遠心分離 ($3,000$ rpm, 10 分間) し、血漿を抽出した。その後、血漿は -30°C で凍結保管した。

経口投与実験を施すラットは、一定量の採血を適時に確実に実施する目的のため、三種混合麻酔薬 (塩酸メドミジン; 0.375 mg/kg, ミダゾラム; 2 mg/kg, ブトルファノール; 2.5 mg/kg) で麻酔後に、ラットの右内頸静脈にカテーテル (Instech Laboratories, Inc) を留置した。カテーテルは、管内 (約 35 μ L) にヘパリン Na ロック用を充填させ、管理した。麻酔の影響を避けるため、パゾパニブ投与の実験は、カテーテル留置から 1 週間以上空けて実施した。経口投与に先立ち、投与前のコントロールサンプルを採血した。その後、 10 mg \cdot mL $^{-1}$ \cdot kg $^{-1}$ BW のパゾパニブを経口投与した。投与後、30 分、1、2、3、4、6、8、24 時間経過時点で、各 200 μ L ずつ採血した。得られた血液は直ちに遠心分離 ($15,000$ rpm, 2 分間) し、 -30°C で保管した。

4. 研究成果

パゾパニブの電気化学

パゾパニブの電気化学的特性と作用電極依存性を検証した。初めに、PBS 溶液中に溶かしたパゾパニブ (300 μ M) と、PBS 溶液を、ダイヤモンド電極、グラッシーカーボン電極、白金電極のそれぞれを使用し、 0 V から正電位方向へ、 100 mV \cdot s $^{-1}$ の掃引速度で、CV 測定をした (図 2)。

その結果、ダイヤモンド電極のみ、0.7 V 以上の正電位と-0.5 V 以下の負電位の両方にて、酸化還元電流を観察可能であった (図 2a)。グラッシーカーボン電極では、負電位の応答が観察できない (図 2b)。また、白金電極では PBS 溶液中のバックグラウンドノイズが大きく、パゾパニブの酸化還元反応が観察しづらい傾向にあった (図 2c)。以上のことから、ダイヤモンド電極は、パゾパニブの電気化学反応を感度良く観察することが可能である。

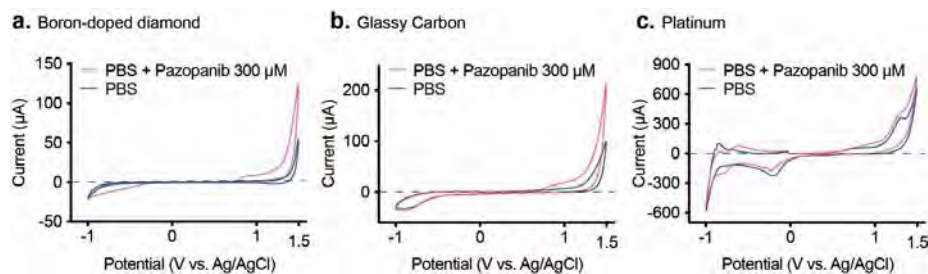


図 2. パゾパニブの電気化学反応

(a) ダイヤモンド電極、(b) グラッシーカーボン電極、(c) 白金電極で得られた PBS 溶液中とパゾパニブ (300 μM) を溶かした PBS 溶液中の CV 曲線 (掃引速度: 100 mV·s⁻¹)。

血漿中パゾパニブ電気化学測定

ラット血漿の CV 測定をしたところ、0.3V 以上の電位において、血漿中のタンパク質やビタミン類の内因性物質に起因した、大きな酸化電流が観察された (図 3b)。血漿にパゾパニブ (300 μM) を溶解し、同様に CV 測定をすると、0.7V 以上の電位にて、酸化電流を、-0.5 以下にて還元電流が観察できた (図 3b)。しかしながら、血漿内因性物質に由来する、背景ノイズや血漿タンパク質への結合により、血漿中パゾパニブの酸化還元電流 (図 3b) は、PBS 溶液中での反応 (図 2a) に比べ小さかった。そこで、次にラット血漿を図 3a の手順に沿って、アセトニトリルによる脱タンパク質処理をし、電気化学測定を試みた。その結果、アセトニトリル処理した血漿サンプルでは、パゾパニブの顕著な酸化還元反応が観察された (図 3c)。これは、アセトニトリル処理により、1) 測定サンプル中の遊離型パゾパニブ濃度の上昇、2) 背景ノイズの原因となるビタミンや血漿タンパク質などの内因性物質の除去、などの効果によるものと考えられる。

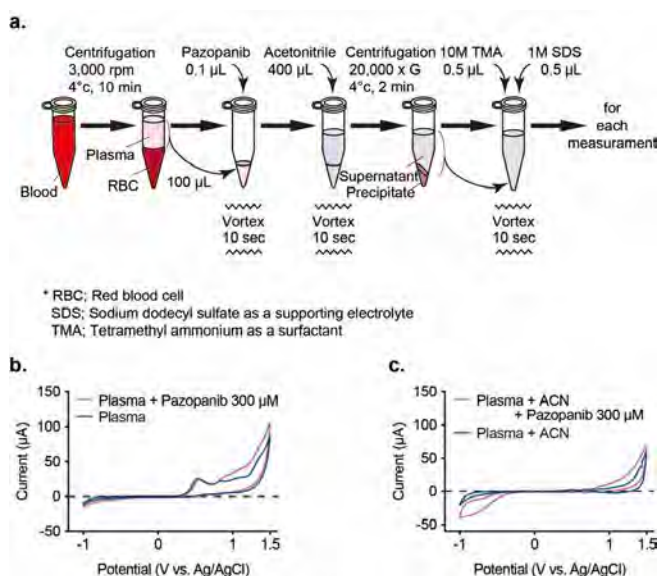


図 3. 血漿中パゾパニブ測定のための前処理 (a) とその効果 (b, c)

血漿中パゾパニブ濃度の測定

さらなる測定感度の向上を目指して、CV 法より測定感度が良いことが知られている、OSWSV 法を用いて (図 4a)、アセトニトリル処理された血漿サンプルの測定をした。図 3a により、既知の各濃度のパゾパニブラット血漿サンプルを調整し、OSWSV により測定した結果、図 4b の濃度依存的に電流値が増大する結果を得た。各測定の間、クリーニングのための電位を加えることで (4a)、短時間での繰り返し測定が可能であった。しかしながら、個体ごとの電流値のばらつきが生じることから、データ処理の方法を工夫し、濃度依存的に増大する電流応答は、図 4c に示すように-0.45 V と-0.35V の 2 点間の傾きを算出し、評価した。これにより、濃度依存的な検量線を得た (図 4d)。

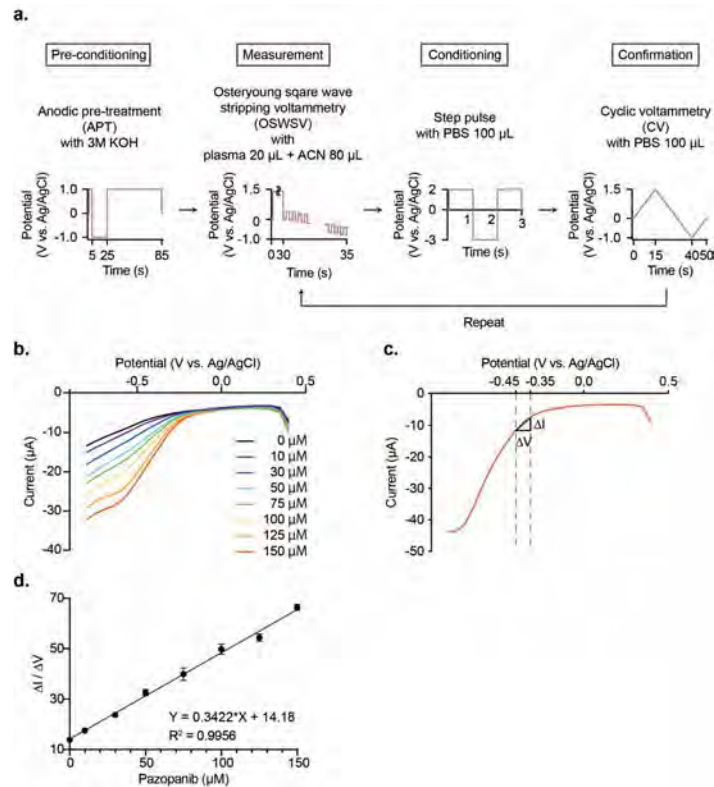


図4. 測定手順と検量線

(a) 繰り返し測定の手順を示した。本測定には、OSWSV法を用い、測定毎に電極状態を整えるための電位操作を実施し、電極状態をCV測定により確認した。(b) 既知濃度のパゾパニブを溶解したラット血漿中をOSWSV測定し得られた電圧電流応答。(c) 濃度依存的に増大する電流応答は、 -0.45 V と -0.35 V の2点間の傾きを算出し、評価した。(d) cの評価方法を用いて得られた、パゾパニブ検量線(平均値 \pm SEM, $n = 5$)。

経口投与ラットからの血漿中パゾパニブ濃度の測定

採血用のカテーテルを留置した雄のwisterラットに、パゾパニブ($10\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ BW}$)を、経口投与し、投与前後で採血し、上記の測定方法を用いて血漿中パゾパニブ濃度の測定をした。経口投与前、投与後、0.5、1、2、3、4、6、8、24時間後に $200\text{ }\mu\text{L}$ の血液をカテーテルより採血し、遠心分離($15,000\text{ rpm}$, 2分間)により、素早く血漿を得た。次に血漿サンプルの前処理(図3a)を施し、OSWSV法にて測定した。得られた電流値は、図4dの検量線を用いて濃度へ換算した。合計3匹のラットから採血し、測定した結果を図5にまとめた。 T_{max} は 3.66 ± 0.33 、 C_{max} は 8.45 ± 4.25 であった。これらのデータは、FDAのwebサイト(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda>)にあるデータ⁵⁾と類似していた。

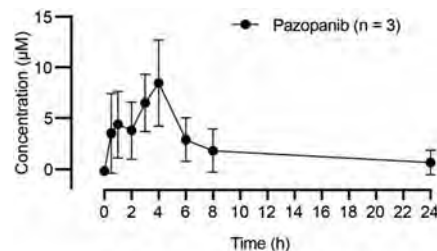


図5. ラット血漿中パゾパニブ濃度の経時変化

パゾパニブ($10\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ BW}$)をラットに経口投与し、投与前、投与後30分、1、2、3、4、6、8、24時間に採血しダイヤモンド電極で測定した。濃度は、図4dの検量線より求めた(平均値 \pm SEM, $n = 3$)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Asai Kai, Yamamoto Takashi, Nagashima Shinichi, Ogata Genki, Hibino Hiroshi, Einaga Yasuaki	4. 巻 145
2. 論文標題 An electrochemical aptamer-based sensor prepared by utilizing the strong interaction between a DNA aptamer and diamond	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Analyst	6. 最初と最後の頁 544 ~ 549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9AN01976F	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 Watanabe Kota, Ogata Genki, Sawamura Seishiro, Asai Kai, Hanawa Ai, Einaga Yasuaki, Hibino Hiroshi	4. 巻 92
2. 論文標題 A rapid procedure for measurement of plasma concentration of a molecular target anti-cancer drug with diamond sensor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings for Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society	6. 最初と最後の頁 1 ~ P-130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/jpssuppl.92.0_1-P-130	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 Ogata Genki, Asai Kai, Sano Yamato, Sawamura Seishiro, Takai Madoka, Kusahara Hiroyuki, Einaga Yasuaki, Hibino Hiroshi	4. 巻 92
2. 論文標題 Development of <i>in vivo</i> drug sensing system with needle-type diamond microelectrode.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings for Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society	6. 最初と最後の頁 2 ~ S14-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/jpssuppl.92.0_2-S14-4	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 Sawamura Seishiro, Razvina Olga, Ogata Genki, Watanabe Kota, Asai Kai, Hanawa Ai, Einaga Yasuaki, Hibino Hiroshi	4. 巻 92
2. 論文標題 Rapid measurement of plasma concentration of a molecular targeted agent, imatinib, with diamond sensor.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings for Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society	6. 最初と最後の頁 1 ~ P-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/jpssuppl.92.0_1-P-131	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 Ogata Genki, Asai Kai, Sano Yamato, Sawamura Seishiro, Takai Madoka, Kusahara Hiroyuki, Einaga Yasuaki, Hibino Hiroshi	4. 巻 153
2. 論文標題 Development of in vivo drug sensing system with needle-type diamond microelectrode	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 273 ~ 277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.153.273	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 Hanawa Ai, Asai Kai, Ogata Genki, Hibino Hiroshi, Einaga Yasuaki	4. 巻 271
2. 論文標題 Electrochemical measurement of lamotrigine using boron-doped diamond electrodes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Electrochimica Acta	6. 最初と最後の頁 35 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.electacta.2018.03.112	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17件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 緒方 元気, 栄長 泰明, 日比野 浩
2. 発表標題 針状ダイヤモンド電極を駆使した生体内薬物センシングシステム
3. 学会等名 第93回日本薬理学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 緒方 元気, 浅井 開, 澤村 晴志朗, 楠原 洋之, 栄長 泰明, 日比野 浩
2. 発表標題 針状ダイヤモンド電極による局所薬物動態の生体内実時間マイクロセンシングシステム
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 緒方 元気, 齋木 琢郎, 澤村 晴志朗, ラズピナ オリガ, 渡邊 航太, 加藤 理都, 浅井 開, 花輪 藍, 西條 康夫, 栄長 泰明, 日比野 浩
2. 発表標題 ダイヤモンドセンサを用いた分子標的薬の血漿濃度の迅速な測定
3. 学会等名 第70回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤村 晴志朗, 緒方 元気, 浅井 開, 渡邊 航太, ラズピナ オリガ, 栄長 泰明, 日比野 浩
2. 発表標題 ダイヤモンドセンサを用いた複数薬物のリアルタイム定量
3. 学会等名 第70回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花輪 藍, 緒方 元気, 浅井 開, 加藤 理都, 澤村 晴志朗, 日比野 浩, 栄長 泰明
2. 発表標題 針状ダイヤモンドセンサによるメチルコバラミンの生体内リアルタイム測定
3. 学会等名 第66回中部日本生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋木 琢郎, 緒方 元気, 加藤 理都, ラズピナ オリガ, 澤村 晴志朗, 松本 吉史, 花輪 藍, 浅井 開, 栄長 泰明, 西條 康夫, 日比野 浩
2. 発表標題 ダイヤモンドセンサを用いた血漿中分子標的薬濃度の迅速な測定法
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ラズビナ オリガ, 齋木 琢郎, 緒方 元気, 澤村 晴志朗, 加藤 理都, 花輪 藍, 浅井 開, 西條 康夫, 栄長 泰明, 日比野 浩
2. 発表標題 ダイヤモンドセンサによる血漿中バンコマイシンの迅速測定
3. 学会等名 第93回日本薬理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤村 晴志朗, 緒方 元気, 桑原 沙耶香, 加藤 理都, 浅井 開, ラズビナ オリガ, 栄長 泰明, 日比野 浩
2. 発表標題 ダイヤモンドセンサを用いた複数薬物のリアルタイム同時定量
3. 学会等名 第93回日本薬理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 緒方 元気, 浅井 開, 佐野 大和, 高井 まどか, 楠原 洋之, 栄長 泰明, 日比野 浩
2. 発表標題 生体内局所の薬物の濃度と作用の変動を同時計測するマイクロセンシングシステムの創出
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 緒方 元気, 浅井 開, 澤村 晴志朗, 楠原 洋之, 栄長 泰明, 日比野 浩
2. 発表標題 てんかんのオーダメイド医療に資する埋込型薬物センサシステムの開発
3. 学会等名 第69回日本薬理学会北部会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 緒方 元気、栄長 泰明、日比野 浩
2. 発表標題 内耳蝸牛を標的にした針状ダイヤモンドセンサによる薬物動態のin vivoリアルタイム測定
3. 学会等名 第28回日本耳科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Genki Ogata, Kai Asai, Seishiro Sawamura, Hiroyuki Kusahara, Yasuaki Einaga, Hiroshi Hibino
2. 発表標題 A microsensing system for the in vivo real-time monitoring of local drug kinetics.
3. 学会等名 International Symposium on Diamond Electrochemistry 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Genki Ogata, Kai, Asai, Yamato Sano, Seishiro Sawamura, Madoka Takai, Hiroyuki Kusahara, Yasuaki Einaga, Hiroshi Hibino
2. 発表標題 A microsensing system for the in vivo real-time monitoring of local drug kinetics.
3. 学会等名 The 9th BRI International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 緒方 元気、浅井 開、佐野 大和、澤村 晴志朗、高井 まどか、楠原 洋之、栄長 泰明、日比野 浩
2. 発表標題 針状ダイヤモンド微小電極を駆使した生体内薬物センシングシステムの創出
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊 航太、緒方 元気、澤村 晴志朗、浅井 開、花輪 藍、栄長 泰明、日比野浩
2. 発表標題 ダイヤモンドセンサを用いた血漿中の分子標的薬の迅速な測定法の開発
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤村 晴志朗、ラズピナ オリガ、緒方 元気、渡邊 航太、浅井 開、花輪 藍、栄長 泰明、日比野 浩
2. 発表標題 ダイヤモンドセンサによる血漿中の分子標的薬イマチニブの迅速測定
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Genki Ogata, Kai, Asai, Seishiro Sawamura, Madoka Takai, Hiroyuki Kusahara, Yasuaki Einaga, Hiroshi Hibino
2. 発表標題 A microsensing system for the in vivo real-time detection of local drug kinetics and local physiological activity.
3. 学会等名 The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS) (国際学会)
4. 発表年 2019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	楠原 洋之 (Kusahara Hiroyuki) (00302612)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授 (12601)	

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
研究分担者	栄長 泰明 (Einaga Yaasuaki) (00322066)	慶應義塾大学・理工学部（矢上）・教授 (32612)	
研究分担者	日比野 浩 (Hibino Hiroshi) (70314317)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	

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