

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：32607

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24650282

研究課題名(和文) 薬剤投与に対する間質および粘液バリアを評価する新しい分光測定系の構築

研究課題名(英文) Development of a novel evaluation system for the barriers against drug delivery in stroma and mucus

研究代表者

丑田 公規 (Ushida, Kiminori)

北里大学・理学部・教授

研究者番号：60183018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：抗がん剤などの薬剤を投与した際に、組織間や血管と組織の間に存在する間質、および粘膜の表面に存在する粘液の内部で、薬剤がどのように拡散していくかを評価する測定システムを構築することを目的に、ヒアルロン酸水溶液を用いた間質のモデル材料、およびクラゲ由来ムチンを用いた粘液のモデル材料を用い、蛍光ラベルした抗体や抗がん剤などが、それらの中で拡散するときの拡散係数を定量する測定系の開発を行った。主として粘液モデル系の構築を進展させることができた。

研究成果の概要(英文)：A novel measurement system to evaluate the barriers against drug delivery in extracellular spaces (stroma) and mucus was developed in this project. The standard matrices were the aqueous solutions of hyaluronan and jellyfish mucin (chondroitin-6-sulfate) for stroma and mucus, respectively. Several molecules labeled with fluorescent dyes which simulate various drugs traveling through the extracellular spaces and mucus were also synthesized. A measurement instrument for fluorescence correlation spectroscopy (FCS) was optimized for the present evaluation.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学 医用生体工学・生体材料学

キーワード：蛍光相関分光 細胞外マトリックス 間質バリア ドラッグデリバリー 粘液バリア 抗がん剤 拡散係数 ムチン

1. 研究開始当初の背景

ヒトを含んだ動物の身体には細胞のほかに細胞外物質もしくは細胞外マトリックス (ECM) と呼ばれるさまざまな細胞外物質が存在している。これには、骨組織、筋組織、コラーゲン、ヒアルロン酸などからなる ECM、間質、粘液、関節液といった様々な名称で呼ばれるものが含まれており、体積で計算すると、全身のほぼ半分を占めている。

ごく最近まで、これらの細胞外物質は、体型や姿勢を保つ役目や運動を助ける働きをするものの、積極的に生命活動や生理作用の舞台とは考えられてこなかった。しかし、近年の研究では、細胞外物質の中では、さまざまな物質の移動 (輸送現象) が起こっていることがわかりつつあり、それら移動する物質 (分子) は今では幅広く情報伝達物質と呼ばれている。

人に薬剤を投与する場合、血管から間質と呼ばれる ECM を通過して、患部へデリバリーされるが、薬剤が拡散を阻まれ、あたかも中間にバリアが存在し、容易に到達しないように見える現象が起きる。しかも、この現象は薬剤や抗体の種類によって程度が大きく異なる不可解な現象で、「間質バリア」と呼ばれている。

また類似の現象として、粘膜に吸収されるときに粘液のバリアも考えられ、粘液の主成分であるムチンを冠して「ムチンバリア」とも呼ばれる。これはたとえば胃液の中で消化液が胃壁を侵さないという防護機能に寄与するが、一方で薬剤のデリバリーに支障を来す効果である。

研究代表者は、細胞外物質の物理化学における世界でもほぼ唯一の研究者であり、同時に粘液物質の構成成分であるクラゲ由来ムチンを初めて抽出した研究者でもある。

研究代表者は現在まで、20年以上、純粋な物理化学の研究者として、レーザー光を用いた測定を中心に物質の動的挙動を研究してきた。その中で、測定対象をヒアルロン酸水溶液にしてきたこともあって、細胞外マトリックス (ECM) 中の拡散について、長年興味を持っていた。

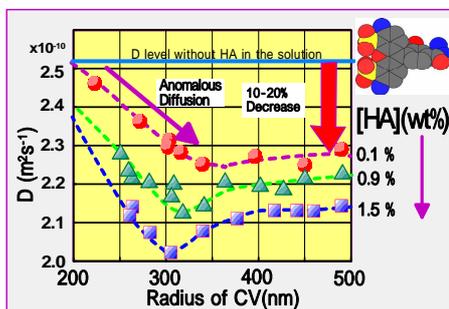


図1 SVC-GCSによる世界初の過渡異常拡散の測定結果

(Phys. Rev. E, 72, 060101(2005)より)

その中で、全く新しい蛍光相関分光装置 (サンプリング空間制御蛍光相関分光 : SVC-FCS) を開発し、ECM を構成する物質系の中では、拡散現象が通常のブラウン運動でない異常拡散となることを見いだした。異常拡散とは、拡散係数が定数とならず、時間もしくは空間の大きさに依存して変化することを言う。しかも、この測定方法において、過渡的異常拡散 (Transient Anomalous Diffusion) と呼ばれる現象をとらえることに成功した。図1にその結果を示す。

これは物理化学研究としても最先端の研究結果で、6年で37件の引用があることからわかるように、高いレベルではあるが、まだ国内に知られていない研究でもある。この結果は純粋な物理化学的測定であり、物理化学的知見であるにすぎない。しかし、その後、研究分担者との交流の中で

1) ECM中に薬剤が拡散しにくいバリア現象が、特に膵臓がんなど血管から遠い臓器への抗がん剤の投与について問題になっている。
2) この問題に異常拡散現象が大きな関わりを持っているらしい。

3) もし、薬剤のバリア現象をオフラインで評価することのできる装置並びに測定手法を構築すれば、薬剤の評価およびその開発に大きな貢献をすることができる。

ことを学び、この結果を実社会に応用するにはこの機を oportune にはないと考えるに至った

特に間質バリア、粘液 (ムチン) バリアに対して、成分や実験系を厳密に定義して、物質科学的なアプローチを試みるという方法論は、全く斬新であるが、評価系の確立に成功すれば数多くの研究者に指針を与え、機器が開発されるなどの大きなインパクトがあると思われた。

2. 研究の目的

がん細胞に血液中に投与した抗がん剤が到達する際には、血管から目的の臓器や細胞に至る空間には細胞外マトリックス (ECM) を主体とする「間質」が存在している。また粘膜系には粘液も存在している。ところが抗がん剤の輸送 (拡散) がこの間質や粘液に阻まれることによって、効果的なデリバリーが達成できない事例が数多く発生し、「間質バリア」「ムチンバリア」の存在が大きな問題として明らかとなっている。本研究では、これらの間質内拡散を正しく評価する測定系を確立し、抗がん剤を中心とする多種多様な薬剤が効果的に細胞に供給される分子デザインがいかなるものかを把握するための科学的指導原理を確立する。そのためには間質内特有の「異常拡散」の物理化学を正しく評価することおよび新しい蛍光相関分光測定が必要である。

本研究では、医工学分野で生じた問題点である、2つの重要なバリア様式を、蛍光相関分光 (FCS) 法を用いた、純粋な物理化学的の観

点から解析し、その知見を元に薬剤の患部到達能率についての評価系を、オフラインの *in vitro* 系で確立することを目的とする。すなわち、完成した評価系では、特に不均一系で起こる典型的拡散現象である、異常拡散現象に特化した理論的考察や、メカニズムの理解、特有の測定手法を駆使して、1) どのような分子がバリアに阻まれやすいのか(大きさ、形状、極性など)、2) 間質にどのような条件が整えばバリアとなりやすいか、3) 粘液にどのような成分が存在すればバリアとなりやすいか、といった問題を解明する。この結果を用いて、薬剤開発のために、分子レベルでのスクリーニングを実現し、いかなる分子デザインをとれば、効率のよいバリア領域通過が実現するかのプロファイリングを明らかにする。

また、間質バリア評価方法を全ての薬剤に拡充、一般化するために、最も適当と思われる模擬バリア物質系: tissue を見だし、標準的な測定として普及させることも目指す。実際の医療現場で簡便に用いられる評価手段として完成することが将来の目標でもある。

本研究では、物理化学の最先端研究が、がん治療の最先端研究に直接的に近距離で結びつけられ、実用化を視野においた新しい治療もしくは評価系を構築しようという、他にない新しいチャレンジ性を有していることが特徴である。

純粋な物理化学測定が、このような直接的な医学に役立つことはまれであるが、そればかりでなく、学問的にバリア現象の理解を深めることで、医療研究者への説明がしやすくなり、彼らの理解が深まってバリア現象そのものが一般の医師や医学薬学の研究者に周知されるようになれば、新しいアプローチや発明が生まれてくると考えられる。

3. 研究の方法

本研究の具体的実験では、間質を模したマトリックス中の薬剤分子拡散を調査する。薬剤を拡散させる間質系として、コラーゲン、ヒアルロン酸などを適宜混合した、モデル細胞外マトリックス(ECM)を用い、拡散させる薬剤として各種の抗がん剤を用い、それぞれホスト系とゲスト系とする。またムチンを調合した模擬粘液系も用いる。これらの系に対して、ホストとゲスト両者を蛍光ラベルして、すでに製作している SVC-FCS 測定を実行し、異常拡散現象を正確に測定し、拡散係数を拡散距離と拡散時間の関数として取得する。この実験結果が実際の *in vivo* 系の結果と 1対1 で対応させることができるように、実際の人体の間質成分および粘液成分を検討しながら、一般的なバリア評価に適合する評価試料系を見だし、最適化する。最終的には SVC-FCS ではなく、汎用の FCS 装置で、ハイスループットなスクリーニングが行える

ような、普遍的な間質バリア評価系を作り上げる。

また、粘液バリアの評価系については現状では適当な系が存在していないため、原料から抽出したクラゲ由来ムチンを用いて成分を構成する必要がある。そのためには、材料として規格の揃ったムチンを作る技術を確認する必要があるが、糖鎖の修飾度、糖鎖の構成などを同定する方法が確立して居らず、抽出の都度、構造解析および物性測定を進める必要があった。

粘液では組織表面との相互作用(濡れ性)が大きな要因であることが予想されたので、市販の測定装置を用いた接触角測定、懸垂法による表面張力測定を行い、粘度測定の結果と併せて、組織の濡れ性を揃えるための基本的パラメータを求めた。

FCS 測定装置については従来からの測定から本研究に用いられるように光学系の改造を進め、最適な測定装置にするため、順次実験を進めていった。

4. 研究成果

1) FCS を用いた DDS 測定実験を行うため、Alexa488 で修飾した表1のような蛍光試料を合成することができた。

表1 準備した蛍光測定試料

区分	試料名	ラベル後分子量
抗体	IgG	約 15 万
	(Fab') ₂	約 10 万
	Fab	約 5 万
	scFv	約 2.5 万
ペプチド	Phalloidin	1320
抗がん剤	Doxirubicin	約 700

これらの分子を評価系に投入しそれぞれの拡散係数から DDS 状況の評価する予定である。

2) クラゲ由来ムチン(クニウムチン)はムチ

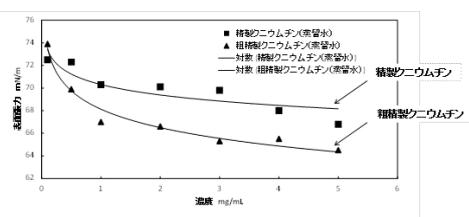


図2 イオン交換樹脂で精製する前のクニウムチン(粗精製クニウムチン)および、生成後のクニウムチンの水溶液の表面張力の濃度依存性

ンとしての基本構造は有しているものの構造がシンプルで、粘液バリアの基礎材料とするのに適した試料である。ミズクラゲ由来のクニウムチンを用い、陰イオン交換樹脂上での、吸着脱離による精製を行った材料と精製前の材料のそれぞれの水溶液について表面張力とその濃度依存性を懸垂法で測定した。

この2つの試料とも、濃度増加とともに表面張力が次第に低下し、一般の界面活性剤と類似の挙動を示した。(図2)また、イオン強度の高い生理食塩水中より蒸留水中の方が大きく低下した。(図3には粗精製ムチンの例を示す)

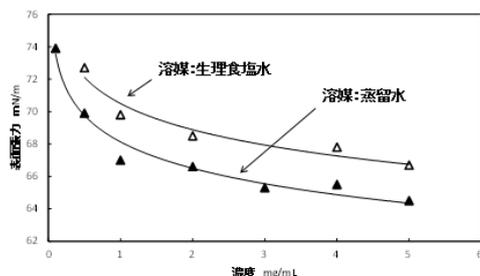


図3 粗精製クニウムチンの、生理食塩中および、蒸留水中のクニウムチンの水溶液の表面張力の濃度依存性

これらの挙動(界面活性性能の発現)は、高分子としてはムチン特有のもので、たとえば同じポリアニオンのヒアルロン酸および修飾したヒアルロン酸の水溶液では全く確認できなかった。(図4)

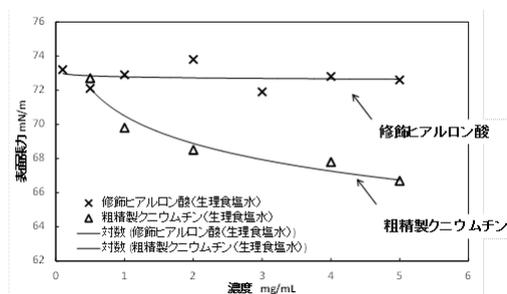


図4 粗精製クニウムチンおよび修飾ヒアルロン酸の水溶液の表面張力の濃度依存性

3) 5mg/mL 溶液において、表面張力の減少は未精製試料で 15%程度、精製試料では 8%程度と低分子の界面活性剤に比べて小さい。(図2参照)このことから精製試料で界面活性性能が低下したのは、イオン交換樹脂上で糖鎖のアニオン基などが脱離したからであると考えた。

4) 従来の糖鎖解析によれば、クニウムチンの糖鎖には元来エステル結合した 2-アミノエチルホスホン酸基とリン酸基が確認されているが、前者についてはイオン交換樹脂を用いた精製の前後で変化は見られないし、後者は $^{31}\text{P-NMR}$ 以外の方法では測定前に脱離してしまうと考えられた。そこで元素分析を行ったところ、精製前のムチンには S が多いのにも関わらず、生成後には S が大幅に減少し、その代わりに P が増加する。

また精製後の試料の糖鎖について LC-ESI-MS を用いた解析を行ったところ、ごくわずかながら硫酸基を持った糖鎖が確認された。このことからイオン交換樹脂に接触する前後で糖鎖の硫酸基が脱離するか、リン

酸基に置換されていることが明らかになった。これは、アルシアンブルー染色による硫酸基定量(精度が低い)の結果と矛盾しない。

5) 粘液を構成するムチンの水溶液について、親水性ガラス表面における接触角を測定したところ <5mg/mL の領域ではほとんど変化しなかった。ムチン水溶液が、高濃度でもその濡れ性を維持し、粘度の増加に抗して薄い液膜を作りやすいことを示している。(図5)すなわちムチンが粘液の構成成分として、組織表面で粘膜バリア(ムチンバリア)を作りやすいことが明らかになった。

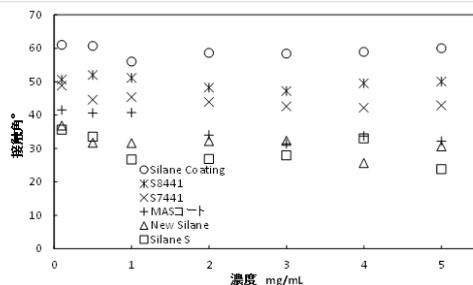


図5 粗精製クニウムチン水溶液における、各種親水性ガラス板上での接触角の濃度に対する変化。

6) 本研究に最も適当に対応できるように、従来から用いていた光学部品、励起レーザーなどを一新し、現在までに、新しい FCS 測定装置の光学系を構築することができた。従来からの主な変更点は以下の通りである。

励起光を従来のアルゴンレーザーから高安定な半導体レーザーへの置き換えた。

SVC-FCS に用いたズームレンズの位置を変更するとともに、あらたに励起光側にビームエキスパンダを導入して、共焦点体積の縮小を狙った。

小型のテレビカメラユニットを作成し 3 台用いて調整しやすい光学系にした。

受光用の光ファイバが老朽化して、効率が悪くなっていたので新しいものに交換した。

検出器系を EG&G のアバランシェフォトダイオード(アンプ付き)から、浜松ホトニクス社のフォトンカウンティングユニットに置き換え、オプティカルブロックのシャッタユニットなどを用いるなどして、漏れ光を最小限に抑える対策を施した。

測定系全体を迷光を少なくするために小型の暗室内に納めた。

受光ピンホール側の集光レンズを 1 倍の対物レンズに変更し、迷光の侵入を最低限にした。

マルチチャンネル測定を行うために浜松ホトニクス社製の $4 \times 4 = 16$ 素子の MPPC を試験的に導入し、試運転を行ったこと。

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)

〔雑誌論文〕(計12件)

Yasunaga M, Matsumura Y., Role of SLC6A6 in promoting the survival and multidrug resistance of colorectal cancer. *Sci Rep*. 2014 4:4852. 査読有り
doi: 10.1038/srep04852.

Kiminori Ushida, A Novel Material Mucin Extracted from Jellyfishes and a Critical Evaluation of its Economical Merits in Recycle Operation. *Journal of Life Cycle Assessment*, 10, 2014, 117-124. 査読有.

Yasunaga M, Manabe S, Matsumura Y. Tumor stromal barrier and cancer stromal targeting therapy. *Microvascular Reviews and Communications*. 2013, 6, 2-8. 査読有.

Yamamoto Y, Hyodo I, Takigahira M, Koga Y, Yasunaga M, Harada M, Hayashi T, Kato Y, Matsumura Y. Effect of combined treatment with the epirubicin-incorporating micelles (NC-6300) and 1,2-diaminocyclohexane platinum (II)-incorporating micelles (NC-4016) on a human gastric cancer model. *Int J Cancer*. 2014 135(1):214-23. doi: 10.1002/ijc.28651. 査読有.

Yasunaga M, Furuta M, Ogata K, Koga Y, Yamamoto Y, Takigahira M, Matsumura Y. The significance of microscopic mass spectrometry with high resolution in the visualisation of drug distribution. *Sci Rep*. 2013 3:3050. doi: 10.1038/srep03050. 査読有.

Laura Giuliano, Kiminori Ushida, Marine biotechnology in a changing world, *ICES INSIGHT*, 50, 2013, 18-25 査読なし.

Hisada Y, Yasunaga M, Hanaoka S, Saijou S, Sugino T, Tsuji A, Saga T, Tsumoto K, Manabe S, Kuroda J, Kuratsu J, Matsumura Y. Discovery of an uncovered region in fibrin clots and its clinical significance. *Sci Rep*. 2013; 3:2604. doi: 10.1038/srep02604. 査読有.

Takahashi A, Yamamoto Y, Yasunaga M, Koga Y, Kuroda J, Takigahira M, Harada M, Saito H, Hayashi T, Kato Y, Kinoshita T, Ohkohchi N, Hyodo I, NC-6300, an epirubicin-incorporating micelle, extends the antitumor effect and reduces the cardiotoxicity of epirubicin. *Matsumura Y. Cancer Sci*. 2013, 104(7):920-5. doi: 10.1111/cas.12153. 査読有.

Hiroshi Inui, Kazuhiro Sawada, Shigero Oishi, Kiminori Ushida, and Robert J. McMahon, Aryl Nitrene Rearrangements: Spectroscopic Observation of a Benzazirine and Its Ring Expansion to a Ketenimine by Heavy-Atom Tunneling, *Journal of American Chemical Society*, 2013, 135 (28), pp 10246-10249
DOI: 10.1021/ja404172s 査読有.

Materials Science and Engineering of Mucin. A New Aspect of Mucin Chemistry, Kiminori Ushida and Takeomi Murata
Studies in Natural Products Chemistry.
Vo.39, 115-159 (2013). 査読有.

10.1016/B978-0-444-62615-8.00004-7.

Yuji Hosaka, Ryosuke Betto, Kazuyuki Sakaue, Ryunosuke Kuroda, Shigeru Kashiwagi, Kiminori Ushida, Masakazu Washio, Construction of nanosecond and picosecond pulse radiolysis system with supercontinuum probe, *Radiat. Phys. Chem*. 84, 2013 10-13.
DOI: 10.1016/j.radphyschem.2012.06.055. 査読有.

Yasunaga M, Manabe S, Tarin D, Matsumura Y. Tailored immunoconjugate therapy depending on a quantity of tumor stroma, *Cancer Sci*. 2013, 104(2):231-7. doi: 10.1111/cas.12062. 査読有.

〔学会発表〕(計23件)

杉山みなみ、上田卓典、犬井洋、丑田公規、クラゲ由来ムチンのグライコフォーム：LC-ESI-MSによる解析、日本応用糖質科学会平成26年度大会(第63回) 2014年9月24日~26日、朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター、新潟市

丑田公規、村上明日香、大畑絢香、五月女佳蓉、小林樹来、杉山みなみ、上田卓典、犬井洋、クラゲ由来ムチン水溶液の表面張力測定、日本応用糖質科学会平成26年度大会(第63回) 2014年9月24日~26日、朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター、新潟市

Kiminori Ushida, Asuka Murakami, Minami Sugiyama, Kayoh Saotome Consideration of Thin-Film Formation from Aqueous Solutions of Mucin Dried up After Spontaneous Evaporation of Water, *IUMRS-ICA2014*, 2014年8月24-30日、福岡大学、福岡市

杉山みなみ、上田卓典、犬井洋、丑田公規、LC-ESI-MSを用いたクラゲ由来ムチンの糖鎖構造解析、第33回日本糖質学会、2014年8月10日~12日、名古屋大学、名古屋市

丑田公規、村上明日香、大畑絢香、五月女佳蓉、小林樹来、杉山みなみ、上田卓典、犬井洋、クラゲ由来ムチンの糖鎖における負電荷の同定とその役割、第33回日本糖質学会、2014年8月10日~12日、名古屋大学、名古屋市

Masahiro Yasunaga, Shino Manabe, David Tarin, Yasuhiro Matsumura “Development of CAST (cancer stromal targeting) therapy” 4th International Conference on Tumor Progression and Therapeutic Resistance. ポスター 2014年3月9日, Omni Parker Hotel, Boston MA, USA.

安永正浩、古田大、緒方是嗣、古賀宣勝、山本祥之、瀧ヶ平美里、松村保広 “Visualisation of drug delivery by using high resolution microscopic mass spectrometry” 第39回日本微小循環学会総会 2014年2月8日 北里大学薬学部コンベンションセンター、東京都

Kiminori Ushida, Minoru Kawashima, Minami Sugiyama, Hiroshi Miyake, and Chiya Numako, The role of newly found mucin (Q-mucin) of jellyfishes in their physiology and ecology.

CIESM 40th Congress, 2013 年 10 月 30 日 ~ 11 月 4 日, Palais du Phalo. Marseille, France

安永正浩、眞鍋史乃、松村保広 “がん間質の量に応じた抗体・抗がん剤複合体の治療戦略” 第 72 回日本癌学会学術総会 インターナショナル・セッション 2013 年 10 月 4 日、パシフィコ横浜、横浜市

安永正浩、杉野隆、辻厚至、佐賀恒夫、眞鍋史乃、松村保広 “Development of CAST (Cancer stromal targeting) diagnosis and therapy using anti-fibrin monoclonal antibody” 第 38 回日本微小循環学会総会 口演 2013 年 2 月 9 日、東京慈恵会医科大学、東京都

安永正浩、古田大、緒方是嗣、古賀宣勝、山本祥之、瀧ヶ平美里、松村保広 “ドラッグイメージング法を用いた DDS 製剤の開発研究” 第 8 回日本分子イメージング学会 シンポジウム 2013 年 5 月 30 日、赤レンガ倉庫 1 号館、横浜市

安永正浩、古田大、緒方是嗣、古賀宣勝、山本祥之、瀧ヶ平美里、松村保広 “質量顕微鏡を用いたドラッグイメージングと DDS 研究への応用” 第 29 回日本 DDS 学会 ワークショップ 2013 年 7 月 4 日、京都テルサ、京都市

Masahiro Yasunaga, Takashi Sugino, Atsushi Tsuji, Tsuneo Saga, Shino Manabe, Yasuhiro Matsumura “Development of CAST (cancer stromal targeting) therapy” 2014 AACR Annual Meeting. ポスター 2013 年 4 月 8 日、Washington Convention Center, (Washington DC, USA)

K.Ushida, Y.Shitara, M. Shirahata, Y. Terada, K. Saotome, Self-organizing Property and Wettability of the Aqueous Solution of Jellyfish Mucin (Qniumucin), BMMP13, 2013 年 1 月 24 日、ホテルアソシア高山リゾート、高山市

Masahiro Yasunaga, Takashi Sugino, Atsushi Tsuji, Tsuneo Saga, Shino Manabe, Yasuhiro Matsumura “Developmental strategy of CAST (Cancer stromal targeting) therapy using DDS (Drug delivery system) and Imaging technology” The Chemo-Bio Informatics Society Annual Meeting 2012. ポスター 2012 年 10 月 15 日、タワーホール船堀、東京都

K.Ushida, Extraction and Identification of Jellyfish Mucin (qniumucin): A New Multifunctional and Biodegradable Material, IUMRS-ICEM2012, 2012 年 9 月 24 日、パシフィコ横浜、横浜市

安永正浩、眞鍋史乃、松村保広 “フィブリンを標的にした CAST (Cancer Stromal targeting) 診断治療法の開発” 第 71 回日本癌学会 口演 2012 年 9 月 20 日 ロイトン札幌ほか 3 会場、札幌市

Kiminori Ushida, Yuri Shitara, Yohei Terada, Masaya Shirahata, Shigefumi Yamamura, and Yoko Sugawara. Artificial Biomineralization using Jellyfish Mucin as Substituent for Coral

Mucin

2012 年 8 月 30 日、BEXCO、釜山、大韓民国
安永正浩、辻厚至、杉野隆、佐賀恒夫、眞鍋史乃、松村保広 “CAST (Cancer Stromal targeting) 診断治療法の開発” 第 21 回日本バイオイメージング学会 ポスター 2012 年 8 月 27 日、国立京都国際会館、京都市

K.Ushida, Use of jellyfish mucin (qniumucin) as a biodegradable ion-exchange polymer. The 26th Interabnational Carbohydrate Symposium, 2012 年 7 月 26 日, Madrid Spain

②安永正浩、杉野隆、辻厚至、佐賀恒夫、眞鍋史乃、松村保広 “抗フィブリン抗体を用いた Cancer Stromal targeting (CAST) 診断法の開発” 第 28 回日本 DDS 学会 口演 2012 年 7 月 5 日、札幌コンベンションセンター、札幌市

②安永正浩 “DDS 研究における質量顕微鏡の役割” 第 28 回日本 DDS 学会 ランチョンセミナー 2012 年 7 月 5 日、札幌コンベンションセンター、札幌市

②安永正浩、辻厚至、杉野隆、佐賀恒夫、眞鍋史乃、松村保広 “フィブリンを標的にした PET・CT イメージングとがん診断への応用” 第 7 回日本分子イメージング学会 ポスター 2012 年 5 月 25 日、アクトシティ浜松、浜松市

【図書】(計 3 件)

安永正浩、眞鍋史乃、松村保広 間質を標的とした治療法開発と展望 がんと間質 文光堂 病理と臨床 2014, 32, 57-63.

安永正浩、松村保広 EPR 効果を利用したがん化学療法、株式会社エヌ・ティー・エス 応用が広がる DDS 2013, 第 10 章 335.1-9.

安永正浩、眞鍋史乃、松村保広 抗間質抗体を利用したがん標的治療、シーエムシー出版 「ドラッグデリバリーシステムの新展開」 2012, 第 5 章 136-148.

【産業財産権】

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丑田 公規 (USHIDA, Kiminori)

北里大学理学部・教授

研究者番号: 60183108

(2) 研究分担者

安永 正浩 (YASUNAGA, Masahiro)

国立がんセンター東病院・ユニット長

研究者番号: 80450576

(3) 連携研究者

なし