

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：13401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670379

研究課題名(和文) マイクロキャビティアレイ液体生検技術を用いた肝がん再発超早期診断法の開発

研究課題名(英文) Development of an ultra-early detection method for recurrence of hepatocellular carcinoma using a microcavity array liquid biopsy system

研究代表者

中本 安成 (Nakamoto, Yasunari)

福井大学・学術研究院医学系部門・教授

研究者番号：40293352

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：マイクロキャビティアレイ液体生検技術を用いて、肝細胞がん(肝がん)循環腫瘍細胞(CTC：circulating tumor cells)を特異的に検出する手法を確立した。肝がん細胞株HepG2、Huh7、PLC/PRF/5の検出率は65%、77%、99%と良好であった。肝がん患者19例の末梢血3mLにおける検討では、進行度Stage I-III： $8.8 \pm 8.7$ 個、Stage IV： $125.0 \pm 176.3$ 個であり、がんの進展とともにCTC数は増加傾向であった( $P < 0.05$ )。これらの結果より、新たな肝がんCTC検出系が確立されるとともに、肝がん患者の病態進展における臨床的意義が示唆された。

研究成果の概要(英文)：A method for efficient enrichment of circulating tumor cells (CTCs) was evaluated in the blood of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) using a microcavity array system. When HCC cell lines HepG2, Huh7 and PLC/PRF/5 were mixed in healthy blood, the detection rates were 65%, 77% and 99%, respectively. In 3mL blood of 19 HCC patients,  $8.8 \pm 8.7$  and  $125.0 \pm 176.3$  of CTCs were isolated in stages I-III and IV ( $P < 0.05$ ), respectively, indicating that the numbers of CTCs may be correlated with the progression of HCC. The results demonstrate the establishment of a novel liquid biopsy method for CTCs in HCC and suggest its clinical significance on the disease development.

研究分野：医歯薬学

キーワード：癌 細胞・組織 蛋白 ゲノム 内科

1. 研究開始当初の背景

【肝がん再発早期診断法の必要性】

肝細胞がん(肝がん)は、がん腫への局所治療や全身療法を駆使しても3年以内に約70%が再発するという予後不良の悪性疾患である。再発様式には慢性肝炎からの二次発がんも認められるが、治療後に腫瘍細胞が遊走することによって肝臓内や遠隔臓器(肺、骨)での転移巣を形成することとなる。しかし、現行の画像診断と腫瘍マーカーを組み合わせた方法では、治療後早期の段階における再発リスクを予測することは困難である。このため、予防的な追加治療(Nakamoto et al.; Clin. Exp. Immunol. 147:296,2007 & 163:165,2011)の適応や予後を予測するための新たな診断法の必要に迫られている。

【マイクロキャピティアレ液体生検技術】

がん組織から血液中に遊離する核酸(DNA, RNA)や腫瘍細胞を検出する最新の診断技術は、液体生検(liquid biopsy)として国内外で広く注目されている(Nature Rev. Clin. Oncol. 10:472,2013)。なかでも血液中の循環腫瘍細胞(CTC: circulating tumor cells)を検出する手法に関して、乳がん、前立腺がん、大腸がんに対するCellSearch®システムが米国FDAの承認を得たが(Clin. Chem. 59:110,2013)、肝がんのCTC検出方法は未だ確立されていない。本研究で用いるマイクロキャピティアレ液体生検技術(Anal. Chem. 85:5692,2013)は、我が国独自の微小流路デバイスによりCTCを高感度に検出、採取する方法であり、単一細胞レベルでの診断を実現できるものと予想された。

2. 研究の目的

マイクロキャピティアレ液体生検技術を用いて血液中から肝がんCTCを特異的に検出、採取する手法を確立した。さらに、肝がん患者の病態におけるCTC定量による臨床的意義について解明した。

(1)肝がん細胞株(in vitro)を用いてCTCの検出系を確立した。

(2)肝がん患者からCTCの検出、採取を行い、各病態における臨床的意義について解明した。

(3)CTCの分子生物学的特徴を解析した。

3. 研究の方法

(1)肝がんCTC検出系の確立

患者末梢血CTCを検出する実験系を確立するために、マイクロキャピティアレ(日立化成製)の感度・特異性について検討した。

血球の通過性:全血液の通過性は角丸長方形;短辺8µmの基板を用いた。

肝がん細胞株を用いた検出系の確立:ヒト肝がん由来培養細胞株(HepG2、HuH7、PLC/PRF/5)と全血液を混合することによって、通過性、腫瘍細胞の検出率を検討した。免疫組織学的検討には、PE標識CD45抗体、FITC標識Cytokeratin抗体およびDAPIによる核染色を用いて、共焦点レーザースクリーン顕微鏡(TCS SP II; Leica社)にて確認した。

(2)肝がん患者からのCTC検出

肝がん患者を対象として、CTCを定量し臨床病態との関連を検討した。全血3mLよりCTC数を計測した。また比較対照として、非担癌肝硬変患者、健康人において同様に検討した。本学医学系研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

(3)肝がんCTCの分子生物学的解析

CTCからmRNAを抽出して、腫瘍関連マーカー遺伝子の発現レベルをReal-time定量的RT-PCR法(Applied Biosystems社7700)にて定量した。

4. 研究成果

(1)肝がんCTC検出系の確立

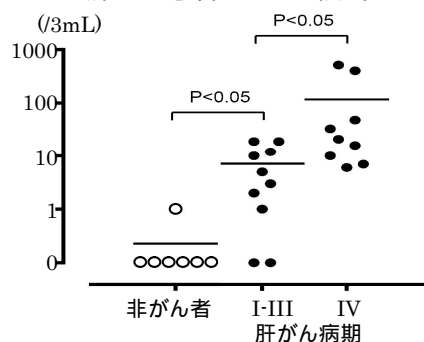
血球の通過性:全血液の通過性は基板が目詰まりもせず、効率的に細胞を捕捉した。

肝がん細胞株を用いた検出系の確立:捕捉された細胞は免疫組織学的にDAPI(+)/Cytokeratin(+)/CD45(-)細胞として計測された。健康人全血3mLに肝癌細胞株(HepG2、HuH7、PLC/PRF/5)をそれぞれ0、10、100、300、1000個を混合した際の検出率は、65%、77%、99%と良好であった。

(2)肝がん患者からのCTC検出

肝がん患者19例の末梢血においてCTC(DAPI(+)/Cytokeratin(+)/CD45(-)細胞)を検出した(64.1±135.2個)。進行度別ではStageI-IIIで8.8±8.7個、StageIVで125.0±176.3個であり、がんの進展とともにCTC数は増加傾向であった(P<0.05)。肝硬変患者10例のうち7例でCTCを検出した(5.8±4.2個)。健康人7例では1例で1個検出したのみであった。

<肝がん患者CTCの検出>



(3) 肝がん CTC の分子生物学的解析  
ヒト肝がん由来培養細胞株と全血液を混合した際に、捕捉された細胞の腫瘍関連マーカーAFP、GPC3、EpCAM、ASGR 遺伝子の発現量 (mRNA) について検討した。得られた細胞数に相関して発現量の増加を認め、捕捉された細胞が肝がん細胞としての分子生物学的特徴を反映していた。

これらの結果より、マイクロキャピティアレイ液体生検技術を用いた肝がん CTC 検出系が確立されるとともに、肝がん患者の病態進展における CTC 定量の臨床的意義が示唆された。

#### 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 23 件)

1. Hiramatsu K, Matsuda H, Nemoto T, Nosaka T, Saito Y, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Ohtani M, Suto H, Yasuda T, Hida Y, Kimura H, Soya Y, Nakamoto Y: Identification of novel variants in HLA class II region related to HLA DPB1 expression and disease progression in patients with chronic hepatitis C. **J. Med. Virol.** 2017 (in press) (査読あり)  
doi: 10.1002/jmv.24814.
2. Kishitani T, Matsunaga A, Ikawa M, Hayashi K, Yamamura O, Hamano T, Watanabe O, Tanaka K, Nakamoto Y, Yoneda M: Limbic encephalitis associated with anti-NH2-terminal of  $\alpha$ -enolase antibodies: A clinical subtype of Hashimoto encephalopathy. **Medicine (Baltimore)** 96: e6181, 2017 (査読あり)  
doi: 10.1097/MD.0000000000006181.
3. Miwa S, Nishida H, Tanzawa Y, Takeuchi A, Hayashi K, Yamamoto N, Mizukoshi E, Nakamoto Y, Kaneko S, Tsuchiya H: Phase 1/2 study of immunotherapy with dendritic cells pulsed with autologous tumor lysate in patients with refractory bone and soft tissue sarcoma. **Cancer** 2017 (in press) (査読あり)  
doi: 10.1002/cncr.30606.
4. Taida T, Arai M, Kanda T, Hige S, Ueno Y, Imazeki F, Izumi N, Tanaka E, Shinkai N, Yoshioka K, Nakamoto Y, Nishiguchi S, Tsuge M, Abe M, Sata M, Yatsuhashi H, Ido A, Kita K, Azemoto R, Kitsukawa Y, Goto N, Yokosuka O: The prognosis of hepatitis B inactive carriers in Japan: a multicenter prospective study. **J. Gastroenterol.** 52: 113-122. 2017 (査読あり)  
doi:10.1007/s00535-016-1229-6
5. Ofuji K, Saito K, Suzuki S, Shimomura M, Shirakawa H, Nobuoka D, Sawada Y, Yoshimura M, Tsuchiya N, Takahashi M, Yoshikawa T, Tada Y, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Nakamoto Y, Nakatsura T: Perioperative plasma glypican-3 level may enable prediction of the risk of recurrence after surgery in patients with stage I hepatocellular carcinoma. **Oncotarget** 2016 (in press) (査読あり)  
doi: 10.18632/oncotarget.14271.
6. Nakamoto Y: Promising new strategies for hepatocellular carcinoma. **Hepatol. Res.** 47: 251-265, 2017 (査読あり)  
doi: 10.1111/hepr.12795.
7. Hamano T, Shirafuji N, Makino C, Yen SH, Kanaan NM, Ueno A, Suzuki J, Ikawa M, Matsunaga A, Yamamura O, Kuriyama M, Nakamoto Y: Pioglitazone prevents tau oligomerization. **Biochem. Biophys Res. Commun.** 478: 1035-1042, 2016 (査読あり)  
doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.016.
8. Hayashi K, Hamano T, Kawamura Y, Kimura H, Matsunaga A, Ikawa M, Yamamura O, Mutoh T, Higuchi I, Kuriyama M, Nakamoto Y: Muscle MRI of the Upper Extremity in the Myotonic Dystrophy Type 1. **Eur. Neurol.** 76: 87-94, 2016 (査読あり)  
doi:10.1159/000448328.
9. Ohtani M, Suto H, Nosaka T, Saito Y, Ozaki Y, Hayama R, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Matsuda H, Hiramatsu K, Nemoto T, Shioura H, Kimura H, Aoki Y, Yokoyama O, Nakamoto Y: Long-Term Endoscopic Follow-Up of Patients with Chronic Radiation Proctopathy after Brachytherapy for Prostate Cancer. **Diagn. Ther. Endosc.** 1414090, 2016 (査読あり)  
doi: 10.1155/2016/1414090.
10. Ohno T, Ohtani M, Suto H, Ohta M, Imamura Y, Matsuda H, Hiramatsu K, Nemoto T, Nakamoto Y: Effect of green tea catechins on gastric mucosal dysplasia in insulin-gastrin mice. **Oncol. Rep.** 35: 3241-3247, 2016 (査読あり)  
doi: 10.3892/or.2016.4717.
11. Akazawa Y, Hiramatsu K, Nosaka T, Saito Y, Ozaki Y, Takahashi K, Naito T, Ofuji K, Matsuda H, Ohtani M, Nemoto T, Suto H, Yamaguchi A, Imamura Y, Nakamoto Y: Preoperative diagnosis of cavernous hemangioma presenting with melena using wireless capsule endoscopy of the small intestine. **Endosc. Int. Open.** 4: E249-E251, 2016 (査読あり)  
doi: 10.1055/s-0041-111321.

12. Naito T, Baba T, Takeda K, Sasaki S, Nakamoto Y, Mukaida N: High-dose cyclophosphamide induces specific tumor immunity with concomitant recruitment of LAMP1/CD107a-expressing CD4-positive T cells into tumor sites. **Cancer Lett.** 366: 93-99, 2015 ( 査読あり )  
doi: 10.1016/j.canlet.2015.06.009.
  13. Tanaka T, Hiramatsu K, Nosaka T, Saito Y, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Matsuda H, Ohtani M, Nemoto T, Suto H, Yamamoto T, Kimura H, Nakamoto Y: Pituitary metastasis of hepatocellular carcinoma presenting with panhypopituitarism: a case report. **BMC Cancer** 15:863, 2015 ( 査読あり )  
doi: 10.1186/s12885-015-1831-1837.
  14. Nosaka T, Hiramatsu K, Nemoto T, Saito Y, Ozaki Y, Takahashi K, Naito T, Ofuji K, Matsuda H, Ohtani M, Suto H, Imamura Y, Nakamoto Y: Ruptured hepatic metastases of cutaneous melanoma during treatment with vemurafenib: an autopsy case report. **BMC Clin. Pathol.** 15: 15, 2015 ( 査読あり )  
doi: 10.1186/s12907-015-0015-3.
  15. Ozaki Y, Suto H, Nosaka T, Saito Y, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Matsuda H, Ohtani M, Hiramatsu K, Nemoto T, Imamura Y, Nakamoto Y: A case of Helicobacter pylori-negative intramucosal well-differentiated gastric adenocarcinoma with intestinal phenotype. **Clin. J. Gastroenterol.** 8:18-21, 2015 ( 査読あり )  
doi: 10.1007/s12328-014-0543-x.
  16. Ikawa M, Okazawa H, Tsujikawa T, Matsunaga A, Yamamura O, Mori T, Hamano T, Kiyono Y, Nakamoto Y, Yoneda M: Increased oxidative stress is related to disease severity in the ALS motor cortex: A PET study. **Neurology** 84: 2033-2039, 2015 ( 査読あり )  
doi: 10.1212/WNL.0000000000001588.
  17. Ofuji K, Tada Y, Yoshikawa T, Shimomura M, Yoshimura M, Saito K, Nakamoto Y and Nakatsura T: A peptide antigen derived from EGFR T790M is immunogenic in non-small cell lung cancer. **Int. J. Oncol.** 46: 497-504, 2015 ( 査読あり )  
doi: 10.3892/ijo.2014.2787.
  18. Nemoto T, Matsuda H, Nosaka T, Saito Y, Ozaki Y, Hayama R, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Ohtani M, Hiramatsu K, Suto H, Nakamoto Y: Comparison of hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib in elderly patients with advanced hepatocellular carcinoma: A case series. **Mol. Clin. Oncol.** 2: 1028-1034, 2014 ( 査読あり )  
doi: 10.3892/mco.2014.371
  19. Kitahara M, Mizukoshi E, Nakamoto Y, Mukaida N, Matsushima K, Kaneko S: Efficient generation of highly immunocompetent dendritic cells from peripheral blood of patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. **Int. Immunopharmacol.** 21: 346-353, 2014 ( 査読あり )  
doi: 10.1016/j.intimp.2014.05.023.
  20. Yamashita T, Kitao A, Matsui O, Hayashi T, Nio K, Kondo M, Ohno N, Miyati T, Okada H, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Nakanuma Y, Takamura H, Ohta T, Nakamoto Y, Yamamoto M, Takayama T, Arii S, Wang X, Kaneko S: Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging and alpha-fetoprotein predict prognosis of early-stage hepatocellular carcinoma. **Hepatology** 60: 1674-1685, 2014 ( 査読あり )  
doi: 10.1002/hep.27093.
  21. Nakagawa H, Mizukoshi E, Iida N, Terashima T, Kitahara M, Marukawa Y, Kitamura K, Nakamoto Y, Hiroishi K, Imawari M, Kaneko S: In vivo immunological antitumor effect of OK-432-stimulated dendritic cell transfer after radiofrequency ablation. **Cancer Immunol. Immunother.** 63: 347-356, 2014 ( 査読あり )  
doi: 10.1007/s00262-013-1514-7.
  22. Miyake Y, Yamamoto K, Matsushita H, Abe M, Takahashi A, Umemura T, Tanaka A, Nakamura M, Nakamoto Y, Ueno Y, Saibara T, Takikawa H, Yoshizawa K, Ohira H, Zeniya M, Onji M, Tsubouchi H; Intractable Liver and Biliary Diseases Study Group of Japan: Multicenter validation study of anti-programmed cell death-1 antibody as a serological marker for type 1 autoimmune hepatitis. **Hepatol. Res.** 44: 1299-1307, 2014 ( 査読あり )  
doi: 10.1111/hepr.12305.
  23. Muramatsu T, Ikawa M, Yoneda M, Sugimoto K, Matsunaga A, Yamamura O, Hamano T, Okazawa H, Nakamoto Y; Pathophysiological decrease in the regional cerebral bloodflow in Hashimoto's encephalopathy: a multiple-case SPECT study. **Eur. Neurol.** 72: 13-19, 2014 ( 査読あり )  
doi: 10.1159/000358220.
- [ 学会発表 ] ( 計 16 件 )
1. Ofuji K, Saito K, Nosaka T, Takahashi K, Naito T, Matsuda H, Ohtani M, Hiramatsu K, Nemoto T, Nakamoto Y: Perioperative plasma glypican-3 levels predict the risk of post-operative recurrence. **第 67 回 American Association for the Study of**

- Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (Boston, Massachusetts)** : Hepatology 64 (1, Suppl.) 266A; 一般; poster: Nov. 11 2016
2. Takahashi K, Ofuji K, Nosaka T, Ozaki Y, Matsuda H, Ohtani M, Hiramatsu K, Nemoto T, Matsunaga T, Nakamoto Y: Development of a Novel Circulating Tumor Cells Isolation System in Patients with Hepatocellular Carcinoma Using a Microcavity Array. **第 67 回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (Boston, Massachusetts)** : Hepatology 64 (1, Suppl.) 632A; 一般; poster: Nov. 13 2016
  3. Nemoto T, Matsuda H, Ohtani M, Nakamoto Y: Comparison of patient characteristics and survival between elderly and younger patients with hepatocellular carcinoma related to hepatitis C virus infection. **23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses; International Conference Center (Kyoto)** ; poster: Oct. 13 2016
  4. Ofuji K, Saito K, Matsuda H, Ohtani M, Hiramatsu K, Nemoto T, Nakamoto Y, Nakatsura T: Analysis of glypican-3 as a predictive marker for postoperative recurrence of HCV related hepatocellular carcinoma. **23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses; International Conference Center (Kyoto)** ; poster: Oct. 13 2016
  5. Naito T, Baba T, Takeda K, Sasaki S, Matsuda H, Ohtani M, Hiramatsu K, Nemoto T, Mukaida N, Nakamoto Y: High-dose cyclophosphamide Eradicates Hepatoma Cells by rapid recruitment of CD4+ cytolytic T cells into tumor sites via the CCL3/CCR5 axis. **The 12th JSH Single Topic Conference in Kanazawa; Hotel Nikko Kanazawa (Kanazawa)** ; poster: Sep. 23 2016
  6. Ohtani M, Suto H, Nosaka T, Saito Y, Ozaki Y, Hayama R, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Matsuda H, Hiramatsu K, Nemoto T, Nakamoto Y: Influence of antithrombotic drugs on gastric ulcer healing after endoscopic submucosal dissection. **Digestive Disease Week (DDW2016) (Chicago)** ; poster: May. 2016
  7. Takahashi K, Suto H, Nosaka T, Saito Y, Ozaki Y, Hayama R, Naito T, Ohtani M, Ofuji K, Matsuda H, Hiramatsu K, Nemoto T, Nakamoto Y: Endoscopic long-term follow-up of chronic radiation proctopathy after brachytherapy for prostate cancer. **Digestive Disease Week (DDW2016) (Chicago)** ; poster: May. 2016
  8. Naito T, Baba T, Takeda K, Sasaki S, Mukaida N, Nakamoto Y: Chemokine CCL3/CCR5-recruited, Cytotoxic CD4+ T Cells Eradicate Hepatoma Cells in a Model of Anticancer Chemotherapy with High-Dose Cyclophosphamide. **第 66 回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (San Francisco, California)** : Hepatology 62 (1, Suppl.) 1240A; 一般; poster: Nov. 17, 2015
  9. Matsuda H, Nemoto T, Ozaki Y, Naito T, Ohtani M, Hiramatsu K, Suto H, Nakamoto Y: Serial Changes of Th1 and Th17 Cytokines and a SNP in HLA class II DPB1 Gene Associated with Hepatitis B Virus Reactivation in Patients Treated with Immunomodulatory Agents. **第 66 回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (San Francisco, California)** : Hepatology 62 (1, Suppl.) 1029A; 一般; poster: Nov. 16, 2015
  10. Nemoto T, Matsuda H, Hiramatsu K, Ozaki Y, Naito T, Takahashi K, Ofuji K, Ohtani M, Suto H, Nakamoto Y: Inhibitor Of DNA Binding 2 Gene Induced By High Levels Of Insulin Contributes To Adipogenesis And Fatty Liver In A Model Of Type 2 Diabetes Mellitus. **第 66 回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (San Francisco, California)** : Hepatology 62 (1, Suppl.) 673A; 一般; poster: Nov. 15, 2015
  11. Ofuji K, Saito K, Nakamoto Y, Nakatsura T: Pre-operative plasma glypican-3 levels detected by a novel ELISA system predict the risk of post-operative recurrence in patients with stage I hepatocellular carcinoma. **第 66 回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (San Francisco, California)** : Hepatology 62 (1, Suppl.) 464A; 一般; poster: Nov. 14, 2015
  12. Ohtani M, Suto H, Matsuda H, Hiramatsu K, Nemoto T, Nakamoto Y: Comparison of Chronic Radiation Proctopathy After Brachytherapy Alone and in Combination With External-Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. **Digestive Disease Week (DDW2015)(Washington, DC)** ; poster: May. 18 2015
  13. Nakamoto Y, Yamashita T, Hiramatsu K, Nemoto T, Suto H, Kaneko S: Identification of Hypermethylation and Non-Synonymous Mutations in Genes Down-Regulated during the Process of Hepatocarcinogenesis in a Model of Chronic Hepatitis B. **第65回 American Association for the Study of**

- Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (Boston, Massachusetts):** Hepatology 60 (1, Suppl.) 637A; 一般; poster: Nov. 9, 2014.
14. Naito T, Baba T, Mukaida N, Nakamoto Y: Cytotoxic CD4+ Cells Play a Pivotal Role in Cyclophosphamide-Mediated Cytotoxicity against Hepatoma without Antigen Priming. **第65回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (Boston, Massachusetts):** Hepatology 60 (1, Suppl.) 497A; 一般; poster: Nov. 8, 2014.
15. Ofuji K, Yoshikawa T, Tada Y, Shimomura M, Nakamoto Y: Identification of a Novel HLA-A2 Restricted Immunotherapeutic Target Derived from an EGFR Mutated Antigen for the Treatment of Metastatic Liver Tumors. **第65回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (Boston, Massachusetts):** Hepatology 60 (1, Suppl.) 508A; 一般; poster: Nov. 8, 2014.
16. Matsuda H, Naito T, Nosaka T, Nemoto T, Ohtani M, Hiramatsu K, Suto H, Nakamoto Y: Serial Changes of Cellular, Humoral, and Innate Immune Responses following Immunosuppressive Chemotherapies Responsible for Hepatitis B Virus Reactivation. **第65回 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting (Boston, Massachusetts):** Hepatology 60 (1, Suppl.) 1039A; 一般; poster: Nov. 11, 2014.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

発明の名称: Methods of Detecting Circulating Tumor Cells

(慢性肝疾患患者の癌発症リスクを低減させる方法)

発明者: 中本安成、高橋和人、大藤和也、平松活志、野阪拓人、遠藤勝也、上原寿茂、松永達也

出願人: 国立大学法人福井大学、日立化成株式会社

出願国: US (アメリカ合衆国)

出願番号: 62 / 507770

出願日: 2017年5月17日

国内外の別: 外国出願

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中本 安成 (Nakamoto, Yasunari)

福井大学・学術研究院医学系部門・教授

研究者番号: 40293352

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし