

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23107009

研究課題名(和文)がんリンパ行性転移の分子機構解明に基づく新治療法創発

研究課題名(英文)Clarification of molecular mechanism of lymphatic metastasis and development of new therapy for cancer metastasis

研究代表者

権田 幸祐(Gonda, Kohsuke)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80375435

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 85,000,000円

研究成果の概要(和文)：がん転移は脈管(リンパ管、血管)を通して起こるが、リンパ行性転移は、血行性転移よりも病初期段階において進行が観測されるために、がん転移早期診断の格好の指標となる。本研究では、(1)独自担がんマウスを使ったリンパ節転移機構の解析、(2)異なるイメージングモダリティを利用した転移リンパ節検出法の開発、(3)手術で摘出したがん組織(原発巣や転移リンパ節)の高精度病理診断法の開発、以上の研究を主に行い、がんリンパ行性転移メカニズムの解明とその概念に基づく新たながん転移診断法の開発を目指した。

研究成果の概要(英文)：Diagnosis of lymph node metastasis is very important for improving cancer prognosis because cancer metastasis tend to occur via lymph vessels rather than blood vessels. To clarify molecular mechanism of lymphatic metastasis and apply the mechanism to development of new diagnostic method for cancer metastasis, we mainly performed three research projects as follows: (1) elucidation of mechanism for lymph node metastasis using unique tumor-bearing mice, (2) development of detection method for lymphatic metastasis using various imaging modalities, and (3) development of pathological diagnosis of surgically-removed primary tumor and metastatic lymph nodes.

研究分野：医工学

キーワード：ナノメディシン がん 転移 ナノ粒子 蛍光 X線 イメージング

1. 研究開始当初の背景

国内死因の第1位はがんであり、年間35万人以上が亡くなっている。がんは原発巣での増殖とそこからの転移を通じて症状が進む。転移は脈管(リンパ管、血管)を通して起こるが、リンパ行性転移は血行性転移よりも病初期段階において進行が観測されるため、がん転移早期診断の格好の指標となる。センチネルリンパ節はがん患部から最初にリンパ流を受けるリンパ節として定義されている。近年、乳がんに代表されるように、センチネルリンパ節診断が臨床適用されており、リンパ節転移の有無を調べる際の診断基準となっている。よってがんにおけるリンパ節転移メカニズムを正確に理解することは、転移リンパ節の診断技術開発を進める上で重要である。また、リンパ管ネットワーク経路情報を把握した上で真のセンチネルリンパ節を検出すること、そして、原発巣や検出したリンパ節転移巣を免疫染色法で病理組織診断しがんの悪性度を正確に把握することは、高精度な予後診断に必須となる。

センチネルリンパ節の検出に関して、乳がんでは脇の下の腋下リンパ節の一部がセンチネルリンパ節となるが、消化器がんでは、手術前にはX線CT撮影が行われ、リンパ節の腫大化を指標に、転移したセンチネルリンパ節の検出が試みられる。実際、X線CTで見つかったがん転移の疑いのあるリンパ節が手術により全て郭清されれば根治治療となる。しかし、消化器は複雑なリンパ管ネットワークを有しているため明確なリンパ経路の予測が難しい。また時としてX線CTで指摘されたリンパ節を手術中に見失う場合がある。例えば腹腔内の脂肪が多くて埋もれてしまった場合、手術中の出血が多く視野が悪い場合、あるいは別のリンパ節を当該のリンパ節と誤認するなどの場合にそれは起こり得る。このような見落としは患者の予後の悪化に直接繋がる。

がんの組織診断に関して、従来の病理組織の免疫染色は、組織切片上の標的抗原に対し、1次抗体や2次抗体を反応させ、その後、酵素反応によって組織の色素染色が行われていた。しかし、酵素反応は温度、時間、基質濃度に大きく左右されるため、発色強度に関して高い定量性を望むことが難しかった。一方、蛍光を用いた免疫染色法では、蛍光物質の発光強度が励起光の出力に比例するため、定量性を向上させることができる。しかし、組織には自家蛍光物質が大量に存在する。このことは、目的の蛍光物質由来の陽性シグナルの検出を困難にさせ、蛍光免疫染色の発展の阻害となっていた。

2. 研究の目的

本研究では、以上の課題解決を目的として、(1)独自担がんマウスを使ったリンパ節転移メカニズムの解析、(2)異なるイメージングモダリティを利用した転移リンパ節検出法

の開発、(3)手術で摘出したがん組織(原発巣や転移リンパ節)の高精度病理診断法の開発、以上の研究を主に行い、がんリンパ行性転移メカニズムの解明とその概念に基づく新たながん転移診断法の開発を目指した。

3. 研究の方法

(1) 担がんマウスを使ったリンパ節転移メカニズムの解析：ルシフェラーゼを発現するマウス乳がん由来の培養細胞株を用い、この細胞をマウスの皮下に移植することにより、リンパ節転移モデルを作製した。ルシフェラーゼの発光を利用して、がん転移の進行を確認したところ、この担がんマウスでは、細胞移植後、1-2週間でリンパ節への転移が見られ、引き続き1か月後には肺への転移が観察される。このモデルマウスを用い、リンパ節転移メカニズムを調べた。

(2) 異なるイメージングモダリティを利用した転移リンパ節検出法の開発：我々はナノ粒子を用いた高感度・高精度なイメージング法を開発し、がん検出への応用展開を図っている。X線CTは個体深部の可視化に優れているが、臨床で使用されるCTの分解能は1mm程度である。一方、X線とは異なるモダリティとして蛍光は分解能が数百nmのレベルであるが、組織の深部観察には適さない。そこで、これら2つのモダリティの良い点を組み合わせ合わせたイメージング法を開発を目的として、X線吸収能をもつ金ナノ粒子をゾルゲル法でシリカコーティングしたX線CT造影用ナノ粒子や、量子ドット(蛍光ナノ粒子)をシリカコーティングした蛍光イメージング用ナノ粒子を開発した。これらを同時にリンパ節トレーサーに用いることによりX線CTと蛍光の異なる2つのイメージングモダリティを利用した転移リンパ節検出法の開発を試みた。

(3) 手術で摘出したがん組織(原発巣や転移リンパ節)の高精度病理診断法の開発：我々は、蛍光染色組織に存在するの自家蛍光を回避し、高いS/N比で標的抗原量を定量化するため、①画像解析により自家蛍光の影響を回避する方法の開発、②これまでのよりも格段に高輝度な蛍光ナノ粒子を用いて自家蛍光の影響を回避する方法の開発、以上の2つの方法を行った。

①画像解析により自家蛍光の影響を回避する方法の開発：自家蛍光は600nm辺りから急激に減少し始め、近赤外波長域で低レベルになるため、我々は主に蛍光波長が約700nmの量子ドットを用いて組織のイメージングを行った。488nmの励起光を使用し、700nm付近の蛍光波長を同じROI(関心領域)で測定した場合、量子ドットは平均的な組織自家蛍光の約2倍の輝度値を持つ。よって生体内で、量子ドットの蛍光を組織自家蛍光と区別して計測することが可能である。一方、有機系

蛍光分子はこの波長域でも自家蛍光より強度が弱いので、陽性信号を判別し難い。量子ドットの表層には、がん細胞を認識する抗体を単量体化処理後、1粒子あたり2~3個担持させ(平均2.5個/1粒子)、量子ドットに標的特異性を持たせた。抗体結合量子ドットの標的が細胞表面の受容体の場合、担持する抗体分子の大きさ(約7nm)や密度を考慮すると、抗体結合量子ドットが複数の受容体に同時に結合する可能性は極めて低いと考えられる。よって、単量体化したモノクローナル抗体を使用して、抗体結合量子ドットを作製した場合、この蛍光プローブは標的因子と1:1対応で結合能を保持していると考えられる。以上のようにして、蛍光信号のS/N比や粒子と標的因子の1:1対応を改良した。ここでもう1つ重要になるのが、解析対象とする蛍光輝点が「1粒子として存在するのか、もしくは粒子の凝集体として存在するのか」を判別することである。量子ドットには、顕著なブリンキング反応が存在する。ブリンキングはミリ秒から秒の間隔で明滅を繰り返す現象であり、量子ドットの他、有機蛍光分子や蛍光蛋白質にも存在する。特定の輝点を長時間追跡する場合、ブリンキングの暗状態の時間は解析の障害となるが、輝点に含まれる粒子数の判別には良い指標となる。100ms~200ms/frameの露光時間を取った場合、1粒子の量子ドットは20秒間の測定時間内で計約4秒間の暗状態の時間がある。もしも輝点が複数粒子から成る場合、異なる粒子はランダムにブリンキングを行うため、暗状態の時間は4秒よりも短くなる。したがって、量子ドットの暗状態時間を測定することによって1粒子か否かの判定を行うことができる。以上より、組織上の標的分子と1:1対応する1粒子の量子ドットを高いS/N比で特定し、解析する方法を開発した。解析装置である顕微鏡は、できるだけ高感度の信号検出能を発揮するために、ニポウ板タイプの共焦点ユニット、多色イメージング用2光路分離ユニット、Electron-Multiplier CCDカメラを採用した。

②高輝度な蛍光ナノ粒子を用いて自家蛍光の影響を回避する方法の開発：蛍光物質であるテトラメチルローダミンを大量に高充填化したナノ粒子を作製し、表層をシリカコーティングした。さらに、組織への非特異性を抑制するため、シリカコートナノ粒子の表層にPEG鎖を担持した後、ビオチン結合2次抗体との反応用としてPEG鎖にアビジンを結合させた。作製した粒子の粒径は約110nmであり、蛍光輝度は市販量子ドットの約10倍であった。この粒子を用いて、自家蛍光の回避を目的とした免疫染色を行った。観察においては、①の方法とはことなり、一般的な蛍光顕微鏡で行った。

4. 研究成果

(1) 担がんマウスを使ったリンパ節転移メ

カニズムの解析：作成したリンパ節転移モデルマウスにおいて、がん細胞を移植して2週間後に、転移リンパ節を摘出し、その大きさやがん転移の様態を調べたところ、正常なリンパ節の大きさが1.5mm程度なのに対し、転移リンパ節では3mm近くに腫大化していた。また転移リンパ節のパラフィン切片を作製し、がん細胞を認識するサイトケラチン抗体で染色したところ、がん細胞がリンパ節内で増殖・浸潤し、リンパ節構造を破壊させている様子が観察された。次に、がん転移に関わるリンパネットワーク経路を明らかにするために、マウスの皮下にがん細胞を移植した後、標的リンパ節を切除し同様に転移の様子を観察した。その結果、がん細胞はそれまでとは別のリンパ節へ転移する様子が観察された。このリンパ節はコントロールマウスでは、主要な転移対象リンパ節にはなっていなかった。よって、リンパ節へのがん転移は、リンパ管・リンパ節の切除によって大きく変化することが予想された。リンパ節の摘出は臨床では再発を防ぐため、がん手術の手技として行われている。よってこの研究成果は、的確なセンチネルリンパ節の同定と診断に役立つことが期待される。

(2) 異なるイメージングモダリティを利用した転移リンパ節検出法の開発：今回我々は金ナノ粒子および量子ドットをシリカコーティングすることで粒子の凝集を防ぎ分散性を高めることを狙った。また両粒子の大きさをほぼ同一に近づけることで生体内での粒子の分布に差が出ないことを期待した。シリカコーティングした両粒子をマウスの皮下に注入し、24時間後にマウスの皮膚切開を行い、X線CTイメージングおよび蛍光イメージングを行った。その結果、両シリカコーティングナノ粒子は、ほぼ同様の分布を示し、同一のリンパ節のデュアルイメージングを行うことに成功した。X線CTでイメージングされたリンパ節は組織内で不均一に造影された。先行研究において、我々はブタ胃のセンチネルリンパ節の蛍光ナノ粒子イメージングを行った際、ナノ粒子の不均一分布は、患部に接続するリンパ管がリンパ節に流入する部位を可視化していることを明らかにしてきた。リンパ管のリンパ節への流入部は、がんが最初にリンパ行性転移を引き起こす部位であると考えられている。よってナノ粒子の不均一分布は、リンパ節内でがん転移が起こり易い部位をイメージング可能なことを示している。つまりリンパ節内のナノ粒子存在部位を詳細に調べれば、がんの診断精度向上が期待される。以上のことから、本研究のX線CTイメージングによって、センチネルリンパ節におけるナノ粒子の不均一分布を明瞭に捉えることができた意義は大きい。また、両シリカコーティングナノ粒子をマウス胃壁に注入した結果、遠隔に位置するリンパ節を含め、粒子注入部に接続する複数の同

一センチネルリンパ節をデュアルイメージングすることにも成功した。

(3)手術で摘出したがん組織(原発巣や転移リンパ節)の高精度病理診断法の開発:

①画像解析により自家蛍光の影響を回避する方法の開発:画像解析法でがん組織の蛍光免疫染色の課題を解決するために、量子ドットと画像解析を組合せた新たながん免疫染色法の開発を東大・樋口班と協力しながら進めた。近年、がん転移活性化因子として注目されている PAR1 (Protease-activated receptor 1) に注目し、PAR1 を特異的に認識する抗体を独自に調製し、これと蛍光ナノ粒子を結合させた「PAR1 抗体-ナノ粒子」を作製した。この蛍光プローブでヒトがん組織を免疫染色した後、蛍光波長特性や蛍光強度をピクセル毎に高精度解析する独自の方法で、取得蛍光画像の評価を行った。その結果、自家蛍光が存在するヒトがん組織においても、標的因子 (PAR1) 発現量の相対量を高い定量性で算出する方法の開発に成功した。本方法を応用し、ヒト乳がんの手術後の予後予測を試みるために、乳腺正常組織、5 年以上無再発の乳がん組織、3 年以内再発の乳がん組織、の 3 種類のヒト組織を使って免疫染色と画像解析を行った。その結果、「PAR1 抗体-ナノ粒子」の蛍光スコアは、がん悪性度に強く相関するデータを得ることに成功した。

②高輝度な蛍光ナノ粒子を用いて自家蛍光の影響を回避する方法の開発:新たに開発した高輝度蛍光ナノ粒子でヒト乳がん組織中に存在する estrogen receptor (ER) の免疫組織染色を行った。ER は、乳がんにおいて、progesterone receptor (PgR) や human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) と並び病理診断の標準的診断に用いられるマーカーである。ER は核内ホルモン受容体ファミリーであり、estrogen によって活性化された後、DNA に結合し、様々な増殖関連因子の転写を制御する。乳がんでは 70% の患者が ER 陽性であり、ER 陽性患者は aromatase 阻害剤 (aromatase: estrogen 合成酵素) や抗 estrogen 剤である tamoxifen の適応対象となる。染色の結果、従来の酵素を使った色素 (DAB) 染色では検出できなかった低レベルの ER 発現から高レベルの発現まで、自家蛍光の影響を受けることなく、幅広いレンジで ER の局在量を定量化することに成功した。我々の新規蛍光ナノ粒子によるイメージングを用いた乳がん組織診断は、従来の色素染色法に比べ、がん関連因子発現量の定量的評価レベルを格段に向上させるため、術後の予後診断や抗がん剤奏効性診断を高確度で行うことに役立つと期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

① Kobayashi Y, Matsudo H, Li T, Shibuya K, Kubota Y, Oikawa T, Nakagawa T,

Gonda K. Fabrication of quantum dot/silica core-shell particles immobilizing Au nanoparticles and their dual imaging functions. *Applied Nanoscience* 6: 301-307 (2016). 査読有
DOI: 10.1007/s13204-015-0440-8

② Kobayashi Y, Ayame T, Shibuya K, Nakagawa T, Kubota Y, Gonda K, Ohuchi N. Stabilization of Silica-Coated Silver Iodide Nanoparticles. *Pigment & Resin Technology* 45: 99-105 (2016). 査読有
DOI: org/10.1108/PRT-10-2014-0083

③ Kobayashi Y, Shibuya K, Tokunaga M, Kubota Y, Oikawa T, and Gonda K. Preparation of high-concentration colloidal solution of silica-coated gold nanoparticles and their application to X-ray imaging. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* 78: 82-90 (2016). 査読有
DOI: 10.1007/s10971-015-3921-z

④ Kobayashi Y, Morimoto H, Nakagawa T, Kubota Y, Gonda K, Ohuchi N. Fabrication of gadolinium hydroxide nanoparticles using ion-exchange resin and their MRI property. *Journal of Asian Ceramic Societies* 4: 138-142 (2016). 査読有
DOI: 10.1016/j.jascer.2016.01.005

⑤ Kobayashi Y, Matsudo H, Kubota Y, Nakagawa T, Gonda K, Ohuchi N. Preparation of silica-coated quantum dot nanoparticle colloid solutions and their application in in-vivo fluorescence imaging. *Journal of Chemical Engineering of Japan* 48: 112-117 (2015). 査読有
DOI: org/10.1252/jcej.14we218

⑥ Kobayashi Y, Nagasu R, Nakagawa T, Kubota Y, Gonda K, Ohuchi N. Preparation of Au/silica/poly(ethylene glycol) nanoparticle colloid solution and its use in x-ray imaging process. *Nanocomposites* 2: 83-88 (2015). 査読有
DOI: 10.1179/2055033215Y.0000000003

⑦ Gonda K, Hamada Y, Kitamura N, Tada H, Miyashita M, Kamei T, Ishida T, Ohuchi N. Highly sensitive imaging of cancer with functional nanoparticles. *Journal of Photopolymer Science and Technology*. 28: 731-736 (2015). 査読有
DOI: org/10.2494/photopolymer.28.731

⑧ Gonda K, Miyashita M, Higuchi H, Tada H, Watanabe TM, Watanabe M, Ishida T, Ohuchi N. Predictive diagnosis of the

risk of breast cancer recurrence after surgery by single-particle quantum dot imaging. *Scientific Reports* 5: 14322 (2015). 査読有
DOI: 10.1038/srep14322

- ⑨ Kobayashi Y, Nagasu R, Shibuya K, Nakagawa T, Kubota Y, Gonda K, Ohuchi N. Synthesis of a colloid solution of silica-coated gold nanoparticles for X-ray imaging applications. *Journal of Nanoparticle Research* 16: 2551 (2014). 査読有
DOI: 10.1007/s11051-014-2551-7
- ⑩ Gonda K, Miyashita M, Watanabe M, Takahashi Y, Goda H, Okada H, Nakano Y, Tada H, Amari M, Ohuchi N. Development of a quantitative diagnostic method of estrogen receptor expression levels by immunohistochemistry using organic fluorescent material-assembled nanoparticles. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 426: 409-414 (2012). 査読有
DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.08.105

[学会発表] (計 14 件)

- ① Gonda K Ohuchi N. Prognostic Diagnosis of Breast Cancer with Immunohistochemistry by Single-Particle Quantum Dot Imaging. 9th International Symposium on Nanomedicine. December 11, 2015, Mie University, Tsu, Mie, Japan.
- ② 権田幸祐 「ナノバイオイメージングで拓くがんや末梢動脈疾患の医学・医療研究」、第 11 回東北大学 REDEEM シンポジウム 2015 年 9 月 12 日、東京堂ホール、東京都
- ③ Gonda K. Highly sensitive imaging of cancer with functional nanoparticles. 32nd International Conference of Photopolymer Science and Technology. June 24, 2015, Makuhari Messe, Chiba, Chiba, Japan.
- ④ 権田幸祐 「蛍光ナノ粒子の 1 粒子イメージングによる定量的免疫組織化学法の技術開発」、第 104 回日本病理学会総会 ワークショップ 3、2015 年 5 月 1 日、名古屋国際会議場、名古屋市
- ⑤ Gonda K. High Sensitive Imaging of Cancer with X-ray or Fluorescence. The 6th Taiwan-Japan Symposium on Nanomedicine. January 8, 2015, Academia Sinica, Taipei, Taiwan.
- ⑥ Gonda K, Ohuchi N. Nano-biomaging of cancer and peripheral artery disease with X-ray CT and fluorescence. 8th International Symposium on Nanomedicine. December 4-6, 2014, Ehime University, Matsuyama, Ehime, Japan.
- ⑦ Gonda K, Hamada Y, Kawamura K, Kubota Y, Kobayashi Y, Ohuchi N. Nano-bioimaging of cancer and peripheral artery disease with highly-quantitative sensitivity. 7th International Workshop on Advanced Materials Science and Nanotechnology. November 2-6, 2014, Ha Kong City, Vietnam.
- ⑧ Gonda K, Kobayashi Y, Ohuchi N. High Accuracy Imaging of Cancer and Peripheral Artery Disease with X-ray CT and Fluorescence. 7th International Symposium on Nanomedicine. November 7-9, 2013, Kyutech Institute of Technology, Kitakyusyu, Fukuoka, Japan.
- ⑨ Gonda K, Nakagawa T, Tada H, Amari M, Nakano Y, Ohuchi N. Development of imaging technology for advanced cancer diagnosis. 6th International Symposium on Nanomedicine. November 29-December 1, 2012, Shimane University, Matsue, Shimane, Japan.
- ⑩ 権田幸祐、中野寧、大内憲明 「高精度蛍光ナノイメージングで拓くがん医学・医療研究の新展開」日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012 “S12 バイオマテリアルとイメージング” 2012 年 11 月 27 日 仙台国際センター、仙台市
- ⑪ Gonda K, Tada H, Amari M, Ohuchi N. Nano-bio imaging of disease mechanisms with fluorescent nano-particles. 2012 Northeastern Asian Symposium. September 19-21, Sendai, Miyagi Japan.
- ⑫ Gonda K, Hikage M, Hamada Y, Nakagawa T, Ohuchi N. Development of imaging system for advanced nanomedicine. 5th International Symposium on Nanomedicine. March 15-17, 2012, Nagoya University, Nagoya, Aichi, Japan.
- ⑬ Gonda K. Application of nanoimaging to mechanism analysis and diagnosis of cancer metastasis. Nanotechnology Cancer Asia-Pacific Network Meeting. February 15, 2012, Nagoya University, Nagoya, Aichi, Japan.
- ⑭ Gonda K. *In vivo* molecular imaging of cancer metastasis and angiogenesis in mice using fluorescent nano-particle. 3rd Global COE International Symposium “New Trends in Basic and Clinical Cancer Research for Innovative Therapy”. December 8-9, 2011, Nagoya

University, Nagoya, Aichi, Japan.

〔図書〕(計 12 件)

- ① 権田幸祐、大内憲明 「蛍光ナノバイオによるがん病態イメージング」 *Medical Imaging Technology* (学術新報社) 34 巻 2 号 61-67 (2016 年)
- ② 小林芳男、権田幸祐、大内憲明 「ナノカプセル造影剤の開発」 *マイクロ/ナノカプセルの調製、徐放性制御と応用事例* 第 10 節 264-271 (技術情報協会) (2014 年)
- ③ 権田幸祐 「個体のなかでの 1 分子機能解析は可能か」 1 分子生物学 (原田慶恵・石渡信一/編) (化学同人) 第 13 章 (2014 年)
- ④ 久保田洋介、権田幸祐、小林芳男、亀井尚、中川智彦、松戸寛武、渋谷恭介、大内憲明 「X線 CT と蛍光を用いたリンパ節のデュアルイメージング」 *ナノ学会会報* 第 12 巻第 2 号 69-72 (2014 年)
- ⑤ Kobayashi Y, Gonda K, Ohuchi N. Imaging processes using core-shell particle colloid solutions for medical diagnosis. *Athens Journal of Natural & Formal Sciences* (The Natural & Formal Sciences Research Division of the Athens Institute for Education and Research) Vol 1, No1, 31-41 (2014)
- ⑥ 権田幸祐、中川智彦、櫻井遊、多田寛、小林芳男、大内憲明 「X線 CT イメージングへのナノ粒子造影剤の応用」 *東北大学医学部保健学科紀要* 22 巻 2 号 61-66 (2013 年)
- ⑦ 多田寛、権田幸祐、大内憲明 「がんの *in vivo* 1 分子イメージング」 *ここまで進んだバイオセンシング・イメージング Part II 研究最前線* 18 章 (化学同人) 166-171 (2012)
- ⑧ 中川智彦、権田幸祐、亀井尚、叢莉蔓、久保田洋介、大内憲明 「金ナノ粒子を用いた CT イメージング」 *ナノ学会会報* 第 11 巻第 1 号 27-30 (2012 年)
- ⑨ 樋口秀男、権田幸祐 「量子ドットを用いたがん細胞の単一分子イメージング」 *先端バイオマテリアルハンドブック* 第 4 章 14 節 (NTS 出版) 478-481 (2012 年)
- ⑩ 濱田庸、権田幸祐、佐藤成、山家智之、里見進、大内憲明 「血管新生における血管内皮増殖因子受容体分布の生体分子イメージング」 *ナノ学会会報* 第 10 巻第 1 号 35-39 (2011 年)
- ⑪ 上村想太郎、小澤岳昌、加地範匡、権田幸祐 「見つけることに意義がある-1 分子計測の可能性-」 *現代化学* (東京化学同人) 11 月号 26-30 (2011 年)
- ⑫ 権田幸祐、樋口秀男、渡邊朋信、武田元博、大内憲明 「ナノイメージングで探るがん転移の仕組み」 (*メディカルレビュー社*) Vol. 18 No. 1 50-57 (2011 年)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 4 件)

①名称：がん細胞運動およびがん細胞浸潤抑制剤
発明者：権田幸祐、樋口秀男、大内憲明、武田元博
権利者：国立大学法人東北大学
種類：特許
番号：米国特許第 8674079 号
取得年月日：2014 年 3 月 18 日
国内外の別：米国

②名称：がん細胞運動およびがん細胞浸潤抑制剤
発明者：権田幸祐、樋口秀男、大内憲明、武田元博
権利者：国立大学法人東北大学
種類：特許
番号：日本特許第 5483023 号
取得年月日：2014 年 5 月 7 日
国内外の別：国内

③名称：がん発症又はがん発症リスクの判定方法
発明者：権田幸祐、宮下穰、武田元博、大内憲明
権利者：国立大学法人東北大学
種類：特許
番号：日本特許第 5682975 号
取得年月日：2015 年 3 月 11 日
国内外の別：国内

④名称：抗体を成分として含む医薬品の有効性の判定方法
発明者：宮下穰、権田幸祐、武田元博、大内憲明
権利者：国立大学法人東北大学
種類：特許
番号：日本特許第 5682976 号
取得年月日：2015 年 3 月 11 日
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.tohoku.ac.jp/org/health/159/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

権田 幸祐 (GONDA Kohsuke)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80375435