

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「生命現象の解明と応用に資する新しい
計測・分析基盤技術」
研究課題「*in vivo* ナノイメージング技術の開発と
生体運動機構の解明」

研究終了報告書

研究期間 平成18年10月～平成24年3月

研究代表者:樋口秀男

(東京大学大学院理学系研究科・教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

生命科学における最終ゴールの1つは、身体の仕組みを分子レベルで理解することである。このゴールに向けて本課題では、動物個体の機能を分子レベルで理解するために、マウス *in vivo* での生体運動に関連する分子の挙動を1分子かつナノメートル精度でイメージング（ナノイメージング）する装置を開発し、*in vivo*における生体運動の機構解明を目指した。本課題の顕著な成果は、世界ではじめてマウス *in vivo* において1分子観察に成功を収め、その方法を発展させた事である。この概要では、主な成果を中心に述べる。

*in vivo*の観察の準備として、1分子ナノイメージングできる装置と材料の開発を培養細胞(KPL4 など)のイメージングを通して行った(渡辺&樋口 Biophys J. 2007)。背景となる自家蛍光を減らすためにスピンドディスク共焦点ユニットを備えた顕微鏡を用いて、長波長用にユニットを改良した。像のS/Nを高くするために、レーザーを絞り励起強度を上げ、高感度カメラを備えた。観察系の振動を減らすために、レボルバー及びステージを低振動化した。明るい蛍光像を得るために、量子ドットを用い、必要に応じて量子ドット架橋して多粒子化して高光強度・低ブリンキング化を図った。この粒子に抗膜タンパク質抗体を結合して、細胞に反応させでから観察すると、量子ドット-抗体は細胞膜に結合し細胞内にエンドサイトーシスし、小胞はモーター蛋白質によって輸送された。この小胞内量子ドットの運動を高精度で観察した結果、精度 $5\text{nm} \cdot 33\text{ms}$ が得られた。この分解能が落射蛍光を用いた場合の精度 $2\text{nm} \cdot 300\mu\text{s}$ （当時我々が出した世界最高精度）に比べてかなり低いのは、共焦点ピンホールによって蛍光強度が減少することに加えスピンドディスクの振動が原因であることを突き止めた。従って、同一コマ内の相対的位置であれば数倍精度で測定できる（筋肉実験で利用）。これらの装置をマウス内分子観察の基礎的装置として利用した。

マウスのがん細胞のイメージングの実験に際しては、上記の培養細胞をマウスの背中に注入して、担がんマウスを作成した。マウスのがん組織を顕微鏡でできるだけ背景光を減らしつつ明るいイメージを得るために、血管を切ることなく、がん組織を覆う結合組織を細心の注意をはらい丁寧に剥離した。次に呼吸や心拍による振動を抑えるために、組織付近をプラスチックボードに手術糸あるいは最近ではアロンアルファーを用いて固定し、このボードを顕微鏡ステージに固定した。

抗がん剤であるハーセプチン（抗HER2抗体）がどのような経路で腫瘍に到達するかを明らかにすることを目的として、担がんマウスの尾静脈からハーセプチン-量子ドットを細い針で注入し、数時間後に *in vivo* ナノイメージングを行った。その結果、ハーセプチン-量子ドットは、血管付近を流れ、血管をすり抜け、そして血管と腫瘍との間をさまよいながらがん細胞にたどり着き、がん細胞膜に結合し細胞内を輸送された（精度 $30\text{nm} \cdot 33\text{ms}$ ）。これら全過程において、ハーセプチンは動いたり止まったりを繰り返すことを発見し、我々は、これを「Stop and go」メカニズムと名付けた（Tada et.al. Cancer Res 2007）。Stopするのは、繊維タンパク質などのネットワークにトラップされるか、タンパク質に非特異的な結合をするためであり、Goするのは、拡散や能動輸送によることが示唆された。従って、分子標的の薬物送達を考えたときに、送達の律速となる「Stop」状態の理解が重要である。この研究をまとめた論文は、世界ではじめて *in vivo* で1分子を観察したものであったため、被引用回数は2011年10月時点で127回であり、世界的に評価されている。

マウスの腫瘍が動かないように観察領域付近をアロンアルファーで固定をした結果、精度が $7\text{nm} \cdot 100\text{nm}$ まで向上したため、がん転移に伴う細胞膜タンパク質の流動性の変化を高精度で測定できた。がんの転移に重要である膜タンパク質 PAR1 に対する、分子標的薬としての抗体を独自に作成した（国際特許 2009）。この抗体に量子ドットを結合してマウスに注入した。マウスの原発巣のがん細胞の細胞膜に結合した抗体の拡散係数は、 $72\text{nm}^2/\text{s}$ で小さく、転移のために移動している細胞では、拡散係数は30倍大きくなり、血管のない細胞では1100倍も高くなることはじめて明らかとなった（Gonda et.al. J. Biol. Chem. 2010）。膜蛋白質の流動性は膜の裏打ちアクチン繊維網のダイナマックスと関連すると考えられて

いる。したがって、がん細胞は浸潤に際して、アクチン繊維網をダイナミック化して、細胞を柔らかくし、血管をすり抜け転移する可能性が示唆され、今後転移がん細胞の発見の指標になると期待される。

以上の *in vivo* 研究では、マウスの手術による侵襲を行ってがん細胞を観察した。この方法は長期間観察が困難であり免疫反応が起こるなどの欠点があった。そこで、好中球（免疫細胞の一つ）の膜タンパク質に対する抗体（Ly6g）に量子ドットを結合し、これをマウスに注入し、耳の中の分子挙動を非侵襲観察した。細胞の血管内の動きと細胞内の貪食小胞の動きを観察できたが、血管外に好中球を発見できなかった。そこで、耳に炎症を起こしてから好中球を観察した。炎症を起こした日には好中球は血管外で観測されず、次の日には血管外で観測され、2日目には血管外の細胞数が増え、興味ある動きを捉えることができた。その動きとは、まず仮足を 10 μm 以上の長さに高速に伸ばし、次に細胞体全体が引っ張られてゆっくりと移動するというものである。現在、動きの詳細を解析している。非侵襲イメージングでは解剖をしないため解剖に熟練する必要がなく実験が格段に簡単になった。さらに、時間経過も簡単に追えるようになった。

以上のように、*in vivo* ナノイメージングによって、生体内の分子の動きが詳細に解析できるようになり、これまで予想できなかった結果が次々に明らかとなっている。特に、非侵襲イメージングができるようになったことから、さまざまな分野の研究者が解剖の習熟することなく、*in vivo* ナノイメージングできる道が開けた。今後これらの成果を出発点として、1 分子計測に新しい分野が開けることを期待している。

顕著な成果は以上に述べた通りであるが、1 分子 *in vivo* イメージングの活用領域を開拓するための応用研究の成果まとめる。本課題では、心筋、骨格筋のイメージングも行った。心筋と骨格筋内に α -アクチニン-GFP を発現して、筋節の動きを最高 4nm の精度で解析できた。特に心筋では *in vivo* の筋節長を世界ではじめて測定でき、筋節長が拡張期に $\sim 2.2\ \mu\text{m}$ 、収縮期に $\sim 1.7\ \mu\text{m}$ であることが明らかとなった。収縮期にはアクチン繊維が Z 線に衝突する筋節長まで収縮するのである。また、筋衛星細胞(幹細胞)が筋肉の損傷に伴い、どのような運動をするのかを筋衛星細胞特有の M-cadherin に対する抗体に量子ドット結合して *in vivo* 観察した。その結果、筋損傷部方向に約 900nm/min の速度で移動をした。以上のように、様々な細胞に *in vivo* イメージング技術が活用できることが明らかとなった。蛍光材料の改良として、直径 50nm のシリカ粒子に量子ドット(蛍光波長 620nm)を約 25 個詰め込むことで、ブリンキングがなく明るい粒子の合成ができた。このような粒子は、*in vivo* イメージングの新たな材料となるだろう。

(2) 顕著な成果

1. 世界に先駆けて、マウス *in vivo* で 1 分子観察に成功をした。量子ドットの抗がん剤(抗 Her2 抗体)を結合して、マウスがん組織に到達する経過を高精度観察できたので、薬物送達を分子レベルで観察できることを実証した。

(Tada, H., *H. Higuchi (corresponding author), T.M. Watanabe, and N. Ohuchi. In vivo Real-time Tracking of Single Quantum Dots Conjugated with Monoclonal Anti-HER2 Antibody in Tumors of Mice. Cancer Res. 67, 1138-1144, (2007).)

2. 多量子ドットを用いて、*in vitro* のミオシンやアクチン線維の 1 分子の弾性を精度 3 Å、0.1pN、2ms で測定できる装置の開発と測定を行った。このデータを元にして、*in vivo* 筋肉の筋節にかかる力をアクチン線維の伸びから算出できる。

(ミオシン弾性: Kaya M. and *H. Higuchi. Non-linear elasticity and an 8 nm working stroke of single myosin molecules in myofilaments. Science 329, 686-689 (2010). アクチン弾性: 茅 元司、樋口秀男 蛍光イメージングとオプティカルトラップによるアクチン繊維の弾性特性計測 日本生物物理学会 2011)

3. 量子ドット分散ガラスビーズと、その作製方法および用途の特許。量子ドット表面のシラン化(ガラス分子被覆)、集合体形成、ガラス被覆の3段階の作製法。作製されるガラスビーズのサイズ、発光効率、量子ドット分散数を詳細に記述。高耐光性、カドミウムの染み出し少。蛍光試薬用途の他に、ディスプレイ、照明、カソードルミネッセンスなどに使用。
(特許 国際出願 PCT/JP2010/72777 ゼルーゲル法によって作製した半導体ナノ粒子分散蛍光性微粒子、村瀬至生、楊萍、安藤昌儀)

§ 2. 研究構想

(1) 当初の研究構想

(2006 年 5 月に提出した研究提案書に書いた「研究構想」)

生命科学における最終ゴールの 1 つは、身体の仕組みを分子レベルで理解することである。この目的のもとに、DNA 解析や 1 分子計測技術が開発され、生命機能が分子レベルで明らかにされた。次のステップとして、動物個体内 *in vivo* での分子機構の解明が待たれるが、技術的な困難さから、*in vivo* での分子機構の研究はほとんど行われていない。本課題では、動物個体の機能を分子レベルで理解するために、マウス *in vivo* での生体運動に関連する分子の挙動をナノイメージングする装置を開発し、*in vivo* における生体運動の機構を解明する。本研究の鍵となる技術は、蛍光による *in vivo* 分子イメージングである。具体的には、①明るく長時間蛍光を出す粒子を合成し、②この粒子に特定の分子を結合してマウス組織内に導入し、③新規開発の *in vivo* イメージング装置にて分子の運動をナノメートル分解能にて観察し、最終的に④生体運動の機構を生物物理学と分子生理学の観点から統合的に解明する。

(2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

面接の前の「研究構想」は上記の通りであるが、面接を経て、樋口チームの量子ドットの合成の部分が弱いと判断されたため、同時に申請をしていた田口チームが多量ドットの作成を目指していたためこのチームとの合同チームとの打診を受けて、それを受け入れた。そして 8 月に提出した研究計画書では当初の研究構想を変えることなく樋口・田口合同チームとしてスターをした。この経過から、両チームがある程度の独立性を持っても良いとの助言があったが、積極的に共同研究を進めた。一方で、樋口研は当初の予定通りに独自に多量子ドットの合成を行った。

§ 3 研究実施体制

(1) 「技術」(樋口)グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
樋口秀男	東京大学理学系研究科	教授	H18.10～
渡辺 賢	東京医大医学科	講師	H18.10～
権田幸祐	東北大学医学系研究科	助教	H18.10～
神崎 展	東北大学特定領域研究 推進支援センター	准教授	H18.10～
下沢 東吾	理化学研究所	研究員	H19.4～
小比類巻 生	東京慈恵会医科大学 細胞生理学講座	助教	H19.4～H22.5
小林琢也	東京大学理学系研究科	CREST 研究員	H21.4～
喜多 清	東京大学理学系研究科	CREST 研究員	H22.4～
菊島 健児	東京大学理学系研究科	CREST 研究員	H22.8～
湯本 正寿	東京慈恵会医科大学	大学院生	H20.4～
柳 正宇	東北大工学研究科	大学院生	H19.4～20.3
藤田英明	東北大学先進医工学研 究機構	助教	H18.10～20.3
渡辺朋信	東北大学先進医工学研 究機構	助教	H18.10～20.3
木村芳孝	東北大学先進医工学研 究機構	教授	H18.10～20.3
小玉哲也	東北大学先進医工学研 究機構	准教授	H18.10～20.3

②研究項目

In vivo ナノイメージング装置の開発と生体運動（主にがん細胞、骨格筋と平滑筋）のイメージング・イメージング装置、細胞内導入法等の技術開発

(2) 「量子ドット」(田口)グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
田口隆久	産業技術総合研究所脳 神経情報研究部門	部門長	H18.10～
川崎一則	産業技術総合研究所セル エンジニアリグ研究 部門	主任研究員	H18.10～
安藤昌儀	産業技術総合研究所光 技術研究部門	主任研究員	H18.10～
細川千絵	産業技術総合研究所セル エンジニアリグ研究 部門	研究員	H18.10～
鈴木真理子	産業技術総合研究所セル エンジニアリグ研究 部門	契約職員	H20.7～H21.12 H22.11～H23.4

村瀬至生	産業技術総合研究所 光技術研究部門	主任研究員	H21. 9～
大西映里子	産業技術総合研究所 健康工学研究部門	契約職員	H22. 4～H22. 12 H23. 5～H23. 10
大西恵	産業技術総合研究所 健康工学研究部門	契約職員	H23. 10～
楊萍	産業技術総合研究所光 技術研究部門	契約職員	H19. 4～H19. 8 H22. 4～H22. 10
李春亮	産業技術総合研究所光 技術研究部門	契約職員	H19/4～H19/11、 H22/10、H24/2～ H24/3
張愛玉	産業技術総合研究所 健康工学研究部門	契約職員	H23/2～H23/3
澤井俊博	産業技術総合研究所 健康工学研究部門	契約職員	H23/2-H23/3
王石泉	産業技術総合研究所 健康工学研究部門	契約職員	H23. 3

②研究項目

多色量子ドット材料の合成と計測解析技術の研究

(3)「骨格筋」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
春日規克	愛知教育大学教育学部	教授	H18. 10～
竹倉宏明	鹿屋体育大学スポーツ パフォーマンス系	教授	H18. 10～23. 1
石道峰典	愛知教育大学教育学部	研究補佐	H18. 10～
町田修一	東海大学体育学部	准教授	H19. 4～

②研究項目

骨格筋の機能と分子挙動解析

骨格筋電子顕微鏡解析

骨格筋蛍光抗体像の解析

(4)「心筋」グループ

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
福田紀男	東京慈恵会医科大学 細胞生理学講座	准教授	H18. 10～
栗原 敏	東京慈恵会医科大学 細胞生理学講座	教授	H18. 10～
照井貴子	東京慈恵会医科大学 細胞生理学講座	助教	H21. 4～
小比類巻 生	東京慈恵会医科大学 細胞生理学講座	助教	H22. 6～
石渡信一	早稲田大学理工系大学院 生命理工学専攻	教授	H18. 10～

鈴木 団	早稲田大学理工系大学院 生命理工学専攻	SCOE助手	H19.4～H21.3
芹澤隆博	早稲田大学理工系大学院 生命理工学専攻	修士2年	H19.4～H21.3
新谷正嶺	早稲田大学理工系大学院 生命理工学専攻	修士1年	H21.3～

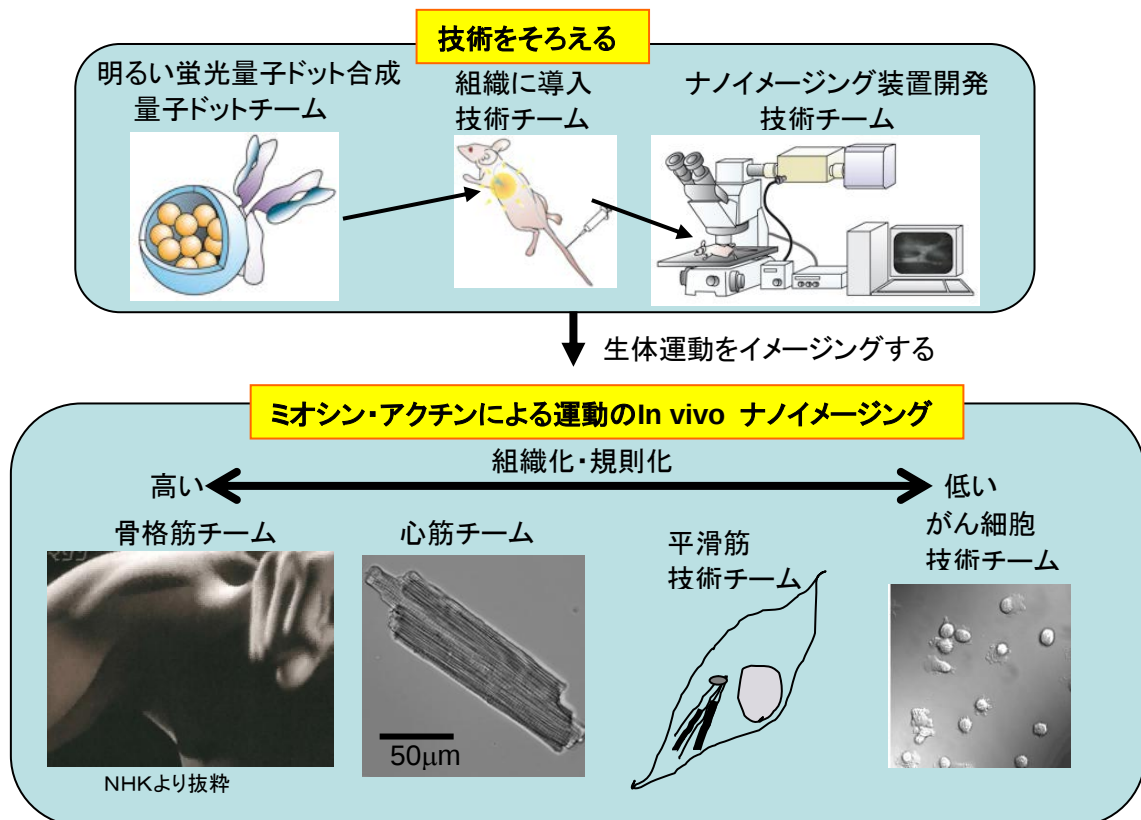
②研究項目

In vivo 心筋ナノイメージング解析

§ 4 研究実施内容及び成果

各チームの研究実施内容に入る前に、我々の課題全体の具体的な目標をまとめておく。
(下図も参照ください)

1. 明るい蛍光量子ドットを合成、これに抗体を結合し、 (材料・技術グループ)
2. マウス組織に導入する。 (技術グループ)
3. これを観察するための *in vivo* ナノイメージング装置を開発し、 (技術グループ)
4. 骨格筋・心筋・平滑筋・癌等の生体運動ナノイメージングを行う。 (骨格筋と心筋グループ・技術グループ)
5. 得られた結果をもとに、*in vivo* における生体運動の新しい概念を提案する。(技術・心筋グループ)



4. 1 量子ドット合成・細胞導入法・マウスイメージング法開発 (東京大学・東北大学・首都大学装置(樋口)グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

成果の要旨： *in vivo* イメージング顕微鏡として、スピンドイスクタイプ共焦点ユニット内のミラーを交換して長波長対応にし、励起強度を上げ、高感度カメラを備え、観察系の振動をおさえた装置を開発した。さらに、1つの画像を固定して、もう一方を広い範囲かつ深さ方向に±15µmの任意の像をイメージングできるシステムを開発した。量子ドット強度を高くするために、市販の量子ドットをクロスリンクなどして多粒子化を行った。また、量

量子ドット-タンパク質複合体の機能を保って培養細胞に導入するため、FuGENE—HM 試薬を利用するなど、装置、蛍光材料・細胞内導入を開発・改良した。

開発した装置を用いて、抗がん剤であるハーセプチン（抗 HER2 抗体）がどのような経路で腫瘍に到達するかを明らかにすることを目的として、量子ドットにハーセプチンを結合して担がんマウス内の単一量子ドットの位置を新規開発の装置を用いて高時空間精度（30nm, 33ms）でイメージングした。さらに、マウスの腫瘍が動かない工夫をした結果、*in vivo*での精度が 7nm まで向上して、がん転移に伴う細胞膜タンパク質の流動性の変化を高精度で測定できるようになった。骨格筋を用いた実験では、筋節の Z 線にアクチニン-GFP の導入に成功して、準備実験では 4nm の精度で筋節長を測定できた。さらに、筋節に掛かる力をミオシンやアクチン線維の伸びから測定する為、*in vitro*にて、量子ドット多量体を用いて、ミオシン分子やアクチン線維の伸びと力を精度 3 Å、0.1pN、2ms で測定できる装置の開発と測定を行った。

多量子ドットの合成: マウス内は自家蛍光が高いのでブリンキングがなく明るい量子ドットが必要である。我々は、量子ドットを多粒子化することで、ブリンキングがあまりなく明るいを達成した。カルボキシル化した量子ドットと抗体をまぜ、クロスリンカーである EDC をもちいて、量子ドットのカルボキシル基と抗体のアミノ基をクロスリンクした。その後遠心に掛けることで、大きな量子ドットを除去した。その結果、図 2-1 に観られるような多粒子化した量子ドットが得られた（平均粒子数 5 量子ドット）（Watanabe ら Biophysical J 2007）。さらに、量子ドットを液体窒素で急速に凍結すると多粒子化する。これらの方法と遠心力を変えたり、フィルターを利用することで、10~100 粒子の量子ドットを作る事ができた。

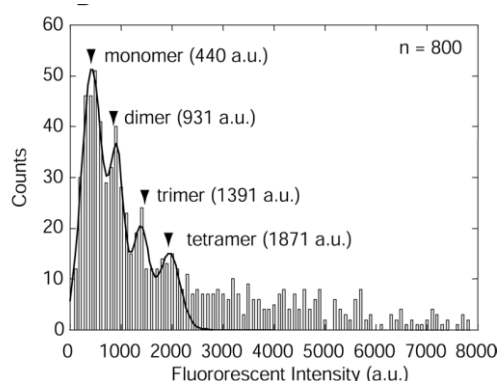


図 2-1 : 多粒子化した量子ドット

量子ドットの細胞内導入法の開発: 量子ドット-タンパク質複合体を細胞に導入する新しい方法を開発した(Yoo ら Exp Cell Biol. 2008)。市販 DNA をトランスフェクションさせる試薬 (FuGENE—HM) にファロイジン、微小管抗体やキネシンを結合した量子ドット (QD) を混ぜて、これを培養細胞に導入することに成功した(図 2-2)。ファロイジン-QD 複合体はアクチンに結合し、抗体-QD は微小管に結合することが確認された。一方モータータンパク質キネシンは、微小管上を動いた。細胞内のキネシンの最大運動速度は、精製したキネシンを用いた *in vitro* motility assay における最大速度の約2倍もあった。これは、微小管が重合脱重合によって動くため、その上で動くキネシンは微小管の速度が加算されたためであることが示唆された。この方法のマウスへに応用福田グループが成功した。

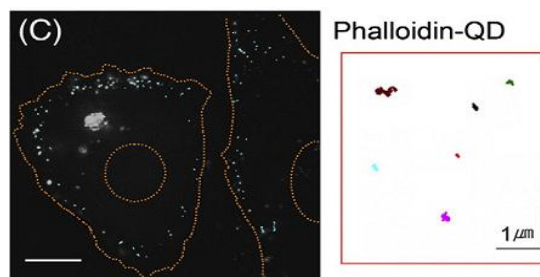


図 2-2: 量子ドットにアクチンに結合するファロイジン-QD を結合して、細胞内のアクチンに結合した。

3次元画像高速イメージング装置の開発: 従来の、共焦点顕微鏡と対物レンズの移動を組み合わせる3次元像を得る方法の欠点は、速度が遅いことである。例えばビデオレートで1枚の共焦点像を取得して、10枚から3次元像を得ると1立方体当たり 330ms を要する。撮影速度を上げるために、落射顕微鏡から

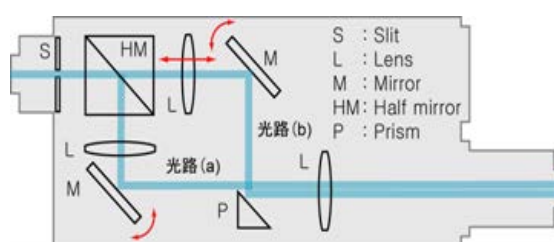


図 2-3. 二焦点画像を用いて3次元像を高速に取得する装置

の光を焦点位置の異なる二つの光路に分けた2焦点光学系を開発した(図2-3)。この装置で3次元的に観察できる範囲は厚さ2 μm 程度であるが、細胞内を3次元的に動く量子ドットを2msの高速で追跡することに成功した(WatanabeらBBRC2007)。

次にこの方法を共焦点法に拡張を行った。従来の方法でニポウディスク式共焦点スキャナによる観察は、単一のZ位置の観察面に限られていた。これに対して、本研究では、ニポウディスク式共焦点スキャナを2台使用し、複数のXY平面と異なるZ位置の共焦点面を作り出し、それぞれの共焦点面をリレーレンズ系と投影ユニットにより一台のCCD受像面に分割して投影することで、複数のXYZ位置の共焦点画像を同時に記録した。異なるXYZ位置の共焦点画像を得ることで、異なる焦点面の現象を同時に見ることができた(図2-4)。さらにXY面を同じにすれば、従来法では観察物質のZ方向の位置を正確には知ることができなかったが、本発明では、同一の物質のZ方向に位置を正確に算出できる。一方、共焦点スキャナBを取り去れば、透過照明像、位相差像、微分干渉像などを得ることができるので、共焦点スキャナAで得られる蛍光像と同時にこれらの像を同時に観察できた。

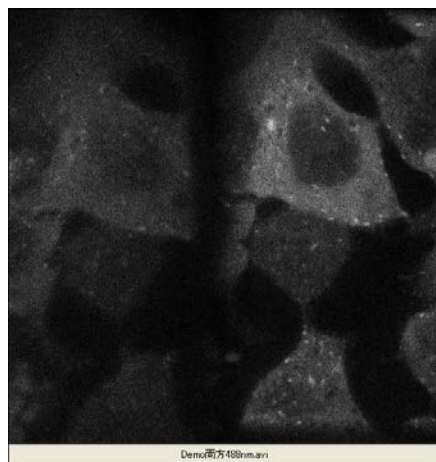


図2-4: XYZ位置の異なる2つの像を同時にイメージングできる装置を開発

マウス内がん細胞をターゲットする抗癌剤-量子ドットのDDS過程: 担癌マウスの生体腫瘍内で小胞に結合した単一量子ドットの追跡をすることに成功した。量子ドットに、転移性乳癌に対する抗癌剤である抗HER2モノクローナル抗体を約1分子結合させた。一方、マウスにはHER2発現乳癌を埋め込み腫瘍に成長させた、担癌マウスを作製した。この量子ドット-抗体を担癌マウスの尻尾の静脈に注射後、腫瘍内に集積した様子を背部の皮膚に固定した窓を通してイメージングした(精度30nm, 33ms)。

単一量子ドット抗体の複合体は、まず、血管をすり抜けて血管とがん細胞の間の結合組織内に入った。結合組織内では数 $\mu\text{m}/\text{sec}$ の速い移動と停止を繰り返し、拡散をした。量子ドット抗体ががん細胞に出会うと、細胞に結合し、細胞膜に沿って、移動をした。がん細胞に結合した量子

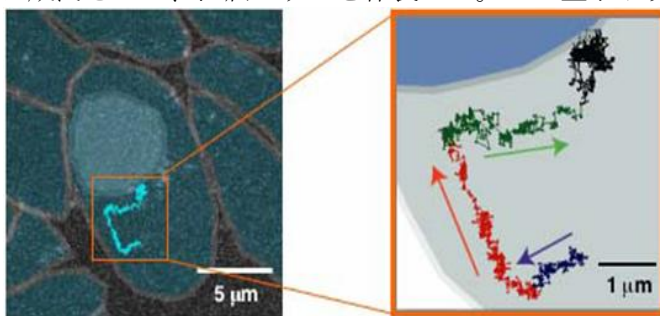


図2-5. マウス内がん細胞の到達した量子ドットとその運動の軌跡

ドット-抗体のいくつかは細胞内にエンドサイトーシスし、細胞内を、輸送された。細胞内をモーター蛋白に乗っていると思われる小胞は600nm/sec程度の動きを行い、動いては止まり、動いては止まりを繰り返した(TadaらCancer Res 2007 図2-5)。最終的に、量子ドットを含んだ小胞は、細胞核の付近での遅い小さな動きとなった。マウス内は非常に不均一な速度であることは意外であり、抗体を用いた効率的なドラッグデリバリーの発展のための強力な手法になりうることを示唆された。

がん転移を抑制する抗癌剤抗体の開発と抗体-量子ドット複合体のイメージング: 癌細胞の転移能を上昇させる膜蛋白質の分子活性を阻害するPAR1に対する標的治療薬としてモノクローナル抗体を合成した。作製したモノクローナル抗体の乳癌細胞に対する浸潤能のテストや増殖阻害テストを行った。さらに、作製した抗体の効用を、マウスを用いてリアルタイムでイメージングを行った。細胞運動のナノメートル精度の分子挙動を解析するため、培養細胞の膜を蛍光性ナノ粒子(量子ドット)でラベルし、マウスの腫瘍付近での細胞運

動をおこなう動画が得られた(精度 30nm、100ms)。マウス内がん細胞の膜運動は、部位によって 1000 倍もの拡散速度が異なることを発見した(Gonda ら J Biol Chem. 2010 図 2-6)。アクチンのダイナミクスが、膜タンパク質の流動性に関係しているので、アクチンの重合脱重合がよりダイナミックになったものと考えた。

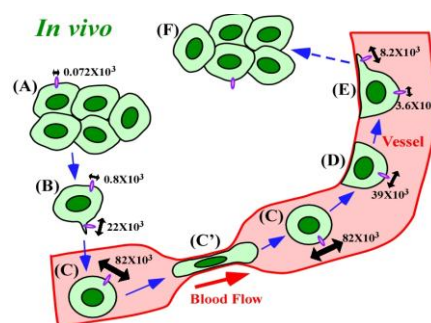


図 2-6：細胞膜運動の変化をイメージング

***In vivo* GFP のイメージング：**微小管結合タンパク質 EB1 の動態変化をマウス生体内において経時観察し、体内における細胞内微小管の動態変化をナノメートル精度で解析した。微小管結合タンパク質(end-binding protein 1、EB1 と略す)は微小管プラス端集積因子の一種で、他のプラス端集積因子と共に微小管の機能制御に働いていると考えられているが、その機能の詳細は未だ不明である。EB1 分子の局在は、微小管先端を起点にして尾を引くような様相を呈する。つまり EB1 の集積を追跡することで細胞内における微小管の動態を観察することが可能になる。本研究では、ヒト乳癌由来培養細胞内で発現させた EB1-GFP のコメット様の局在を微小管伸長端マーカーとして利用し、動態の観察・追跡を行った。観察には改良型スピンドイス型共焦点顕微鏡を使用した。自動輝点追跡プログラムを用いて EB1-GFP コメットの輝度中心をナノメートル精度で追跡することにより、EB1-GFP の細胞内速度分布を微小管伸長速度の細胞内分布として算出した。生きたマウスの体内における微小管動態を調査するため、GFP-EB1 を発現したヒト乳癌細胞をヌードマウスに移植し、移植細胞内の GFP-EB1 の *in vivo* 観察を行うことに成功した。GFP-EB1 の速度を測定することによって、温度を算出することができた。

非侵襲 *in vivo* がん細胞・白血球のイメージング：これまでの *in vivo* イメージングでは、腫瘍部を切開して、癌腫瘍表面近くを観察できた。しかしながら、切開をすると、出血や免疫細胞の活性化などが起こり、生きたままの姿を観察する事は困難である。そこで、非侵襲で観察できる装置システムの改良と観察法の工夫をおこなった。明るくするため、倍率を下げ、レーザーの集光度を上げた。血量が見えるように、青い光の透過像を得られるようにした。観察法として、約 200 μ m の厚さしかない耳をえらび、蛍光を発する毛の脱毛をした。がん細胞をラベルするために Herceptin-量子ドット複合体を尾静脈注射した。細胞膜に結合した量子ドットの観察に成功した。また、白血球の中でも運動能が高い好中球やマクロファージに結合した多粒子化量子ドットを結合することで、血管中の好中球をより鮮明に量子ドットを観察する事ができた。また、耳に刺激剤を塗りマクロファージを誘発したところ、貪食した量子ドットの詰まった小胞の運動を観察する事ができ、小胞の位置を 50nm 精度で追跡することができた(図 2-7)。また、細胞運動を観察でき、仮足が急速に伸びたのち、細胞体が仮足の方法に動き出した。好中球が生体内を動くメカニズムが解ってきた。

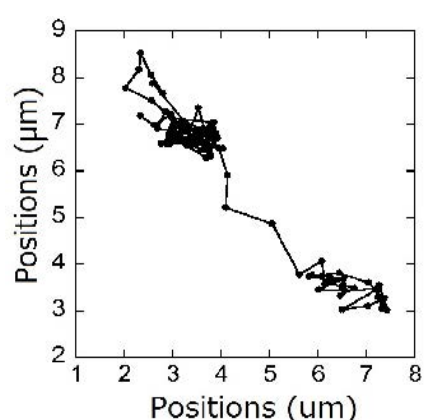


図 2-7：非侵襲下で観察されたマクロファージ内に貪食された量子ドットの位置の解析結果

平滑筋収縮要素の分子イメージング：平滑筋細胞内における収縮タンパク質フィラメントの構造と配列は、フィラメント量およびフィラメント配置に可塑性があるため、いまだ不明であり平滑筋収縮メカニズム未解決の一因となっている。そこで、平滑筋細胞内の収

縮フィラメント構造の動態をナノレベルでかつ経時的に測定し、収縮メカニズムを解明する事が本研究の目的である。

平滑筋細胞内のミオシン 1 分子の動態を観察するため、量子ドット (Q-dot) を結合した抗平滑筋ミオシン抗体 (Anti-SMM-Qdot) を平滑筋細胞内に導入し、平滑筋ミオシンをラベルした。平滑筋においては Q-dots の細胞膜透過性がほとんどないため、切り出した平滑筋束を化学的スキンド処理を行った。Q-dots によって平滑筋ミオシンはラベルされたが、サルコメアのような明確な構造がない平滑筋ではミオシンの動きを予測するのが困難であった。そこで、平滑筋の細胞骨格 (dense body) に存在する α -actinin、核、高ミオシン抗体-Qdot の同時染色を試み、平滑筋細胞内でのミオシン 1 分子の経時的な追跡に成功した (図 2-8)。

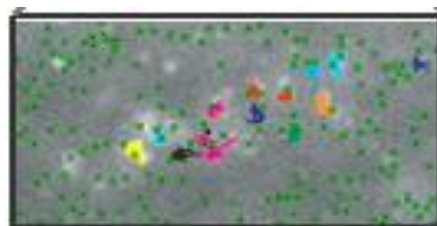


図 2-8 平滑筋組織内を運動する抗ミオシン抗体-量子ドットの軌跡、緑点はアクチニン抗体の免疫染色位置を示す

骨格筋の *in vivo* イメージング：骨格筋内部構造の *in vivo* イメージングを行った。染色は標的タンパク質と GFP との融合タンパク質発現により行った。リポフェクションを利用した遺伝子導入法と薬剤の筋肉中への注入という手法の組み合わせでターゲットするタンパク質の標識を行った。まず、ミトコンドリア特異的な有機蛍光試薬である Mitotracker を用いたところ、標的筋肉全体でのサルコメア構造の可視化を確認した。 α -アクチニン-GFP 融合タンパク質の遺伝子を骨格筋に導入したところ、Mitotracker と同様にサルコメア構造が観察された。同様にして微小管系タンパク質も骨格筋内で発現・可視化することに成功した。筋収縮時における構造の変化を捉えるため、観察中に神経に直接電気刺激を与えて収縮させた。しかしながら収縮の瞬間は極めて速く、収縮に伴って観察対象が視野から外れてしまうという問題が起きた。この問題を解決するため、我々は高速カメラと高速ステージを用いたフィードバックシステムを開発した。

(2) 研究成果の今後期待される効果

in vivo イメージングはアメリカが10年ほど前から力を入れている分野である。なぜならば、がん化メカニズムや薬物の効果、再生医療などに役立つと期待されるからである。特に本課題は、がん化、薬物送達、再生などにも焦点をあてているので、今後医学分野で大いに利用できると期待される。

4. 2 量子ドット合成・細胞導入法開発 (産総研 材料(田口)グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

成果の要旨： *in vivo* イメージングに用いる、ブリンキングがなく蛍光強度が高い量子ドットを得るために、複数個の量子ドットを封入したガラスビーズ作製を目標として研究。CdTe、InP、CdSe をコアとする量子ドットを作製、ガラスビーズ化 (粒径 50nm 程度) に成功。CdSe 量子ドット (波長 620nm) では、1粒子レベルで市販品 (Invitrogen 社) の 5 倍程度の輝度を達成。光劣化しにくく、カドミウムの溶出が市販のポリマーコート品に比べて1桁以上少ない。さらに細胞毒性も、市販品より遥かに少なかった。また、COOH 基、SH 基で表面修飾できた。長波長発光 (650nm) の CdSe 量子ドットも作製し、高輝度ガラスビーズ化に成功。

コロイド法で作製する蛍光性量子ドットは、この 15 年ほどの間に大きく研究が進展した。応用のためには表面の保護が必要であり、ポリマーまたはガラスが使われる。私たちは、内容物を保護するガラスの優れた特性に注目し、バルク体、薄膜、ファイバー状の高輝度量子ドット分散ガラス材料をいち早く合成してきた。今回のプロジェクトでは、*in vivo* イメージングのために多数の量子ドットを小さいガラスビーズ (直径 50nm 程度) に封入して高輝度発光させることを目指して、研究を開始した。

プロジェクト進行中に、量子ドット分散ポリマービーズ (粒径 100nm 程度、発光効率 30%程度、

JACS2008)の作製が報告された。ガラスビーズでは多くの報告があるが、複数の量子ドットを分散したガラスビーズについては、報告例が見当たらない。1 個の量子ドットが入ったビーズについては、最も優れたもので、直径 35nm 程度、発光効率 30%程度、しかし通常は1週間で2%程度にまで劣化する。(Chem.Mater2008)このような状況のため、私たちは作製したガラスビーズの耐久性やポリマーに対する優位性を示すことにも留意した。

初め、親水性の CdTe 系量子ドットを用いてガラスビーズを作製、粒径分布の狭いものも作製した。しかし、市販 Qtracker (Invitrogen 社)に比べて、希薄溶液中や励起光照射による劣化が速いことが判明した。このため、材料組成から見直して、図 3-1の模式図に示したように、InP 系および CdSe 系量子ドット分散ガラスビーズを作製した。

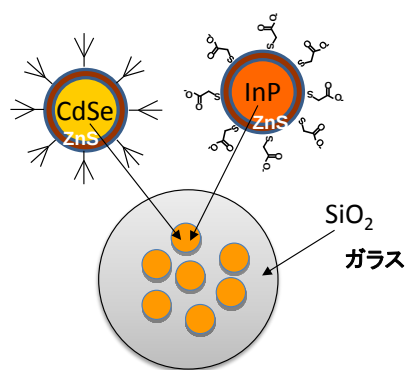


図 3-1: 量子ドットを多数分散したガラスビーズの模式図

CdSe 系は疎水性であるため作製法を工夫した。表面シラン化(表面をガラスのもとになる加水分解アルコキシドで覆うこと)と、2 種類のアルコキシドを用いた水転換の手法を開発し、直径 50nm に 25 個程度の量子ドットを発光効率低下を抑えつつ詰め込むことができた。市販 Qtracker に比較して、ブリンキングが大幅に改善されていること(図 3-2)、同程度の発光波長の市販品に比べて退色速度が 20 倍程度に遅いこと、輝度が 5 倍程度であることが確認できた。

さらにガラスマトリックスの利点を確かめるため、緩衝液(HEPES)中のカドミウムの溶出量(15 時間後)を調べたところ、市販の各種 Qdot (Invitrogen 社、ポリマーコート)に比較して、1/20 から 1/2000 であった。COOH 基、SH 基を介して、抗体との結合が可能であった。さらに、同じ COOH 基を表面に持つ市販 Qdot を用いて毒性評価(MTT 法および LDH 法、投与 24 時間後、ヒト表皮角化細胞由来 HaCaT 細胞およびヒト腺がん由来 A549 細胞)したところ、市販品が著しい毒性を示すのに対して、ガラスコートされた量子ドットは全く毒性を示さなかった。LDH 法での結果について、図 3-3 に示す。

InP 系量子ドットの場合は、例えば 2 個程度の量子ドットを封入した直径 20nm のガラスビーズ(発光効率 20%

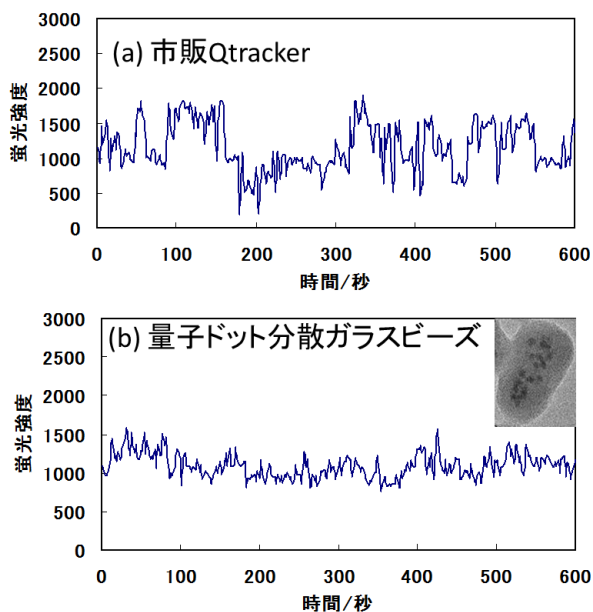


図 3-2: 市販量子ドット (Qtracker) 1個からの蛍光強度。ブリンキングが著しい。(b) 今回合成したガラスビーズ1個からの蛍光強度。蛍光強度がほぼ一定。

細胞傷害性(細胞膜損傷): LDH法

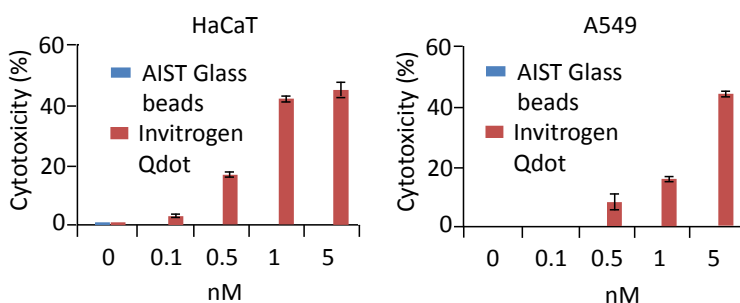


図 3-3: 市販QdotとガラスビーズのLDH法による細胞毒性比較

程度)を用意し、培地で 2nM に希釈した分散液をラットの海馬神経細胞に添加し、3 時間静置することにより、細胞内への量子ドットの導入を確認した。市販 Qtracker に比較して細胞内で良好な分散性を示し、精度の高い染色ができることが確かめられた。

上記で説明した量子ドットのガラスコート技術を生かして、プラズモン共鳴による蛍光増強効果およびブリンキング減少を狙って、金ナノ粒子を所望の厚みのガラス層でコートする手法も開発した。

上記の量子ドットは発光波長 620nm 程度であったが、in vivo イメージングにより好都合な、発光波長 650nm 以上の量子ドット分散ガラスビーズの作製に取り掛かった。

これまでの経験から、耐久性や発光スペクトル幅の狭さから CdSe 系量子ドットがふさわしいと考え、作製に入った。CdSe のバルク体のバンドギャップから判断すると、650nm の発光は限界に近い長波長であり、作製方法に工夫が必要であった。

従来は、CdSe コアの作製時にはその原料を素早く混合して平衡状態で粒成長をさせていた。シェルを付けて 650nm に達するためにはコアの発光波長を 620nm 以上とする必要があり、新たな工夫が必要であった。オレイン酸を配位子として合成を繰り返し、原料となるセレン溶液をカドミウム溶液に従来の 1/100 程度の速度で加える(10 ミリリットルの溶液に対して 0.25 ミリリットル/分)ことで、原料が新たな核形成に使われずに核成長に使われ、1 個 1 個のコアを大きくできることを見出した。さらに、コアとシェルの格子定数のミスマッチを少なくするために、傾斜組成のシェル(CdZnS、外側ほど Zn の割合が大きくなる)を付けることで、高い発光効率(61%)と狭い蛍光スペクトル半値幅(28nm)を得た。コアは長円形であるがシェルは長円の長手方向の面に付着しやすいため、作製した量子ドットは球形であった。前半で説明した CdSe 系量子ドットは、ヘキサデシルアミンを配位子としていた。一方で、今回の長波長発光量子ドットは、オレイン酸を配位子としている。オレイン酸の配位力は弱いので、ガラスビーズの作製方法を見直す必要があった。合成条件を最適化することでガラスビーズの作製に成功した。量子ドットの分散数と発光効率から計算して、市販 Qtracker に比較して 7 倍程度の輝度が得られる計算になった。

(2)研究成果の今後期待される効果

内容物の溶出が少なく、耐光性が良好なガラスコート量子ドットは、蛍光試薬用途のみならず、LED 励起の蛍光体として用いられる可能性がある。

4. 3 骨格筋の機能と分子挙動解析 (愛知教育大・骨格筋(春日)グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

成果の要旨: 生体の骨格筋内において筋衛星細胞は筋線維の基底膜と形質膜の間に局在する幹細胞の一種であり、骨格筋の再生や肥大時に重要な役割を担っていることから、近年は再生医療分野からも注目されている細胞である。しかし、今まで生体内の骨格筋内に局在する筋衛星細胞を直接可視化することは技術的に困難であった。これに対し本研究では、Qdots-Mcad 抗体を用いたバイオイメーキング法により、生体内の筋衛星細胞を直接可視化することに成功した。次の本バイオイメーキング法の実用性を検討した。一般に骨格筋の発育や修復時には筋衛星細胞の移動が引き起こされているという仮説があるが、今まで in vivo で直接検討されてはこなかった。そこで本バイオイメーキング法を用いて発育や再生時の骨格筋の筋衛星細胞動態を検討した。その結果、いずれのケースでも骨格筋内で筋衛星細胞の移動が引き起こされていることを明らかにした。

<筋衛星細胞に対するバイオイメーキング法の実現>

筋衛星細胞(筋幹細胞)の膜表面に発現している M-cadherin は恒常的に発現しており、最も有効な筋衛星細胞のマーカーの一つである。そこで本研究では、Qdots(蛍光波長 655nm)を吸着させた M-cadherin 抗体(Qdots-Mcad 抗体)を作製し、活用した。まず、作製した抗体が生体内の M-cadherin に対し、適切に結合するかを調べた。ラットを吸引麻酔下においてヒラメ筋を露出させ、任意の濃度に調整した Qdots-Mcad 抗体を溶かした 0.1M PBS 内で 3 時間のインキュベーションした。その後、筋を摘出し 4%PFA/0.1M PBS にて固定し、洗浄後に DAPI による核染色し、顕微鏡観察を行った。その結果、Qdots-Mcad 陽性の筋衛星細胞が検出された。従って、Qdots-Mcad 抗

体が生体の筋衛星細胞にも特異的に結合することが明らかになった。そこで次に実際にバイオイメージングが行えるかどうかの検討を行った。上述の条件でインキュベーションを行った後、麻酔を維持したままの状態でラットを顕微鏡下に設置し、被験筋であるヒラメ筋に対し血流が十分に確保されていることを確認した後に、Qdots-Mcad 陽性の筋衛星細胞の検出を行った。その結果、生体の骨格筋内に局在する筋衛星細胞のイメージングが可能であることが明らかとなった。

<バイオイメージングによる生体内の筋衛星細胞の時空間的变化>

損傷を与えていない通常筋に対して、Qdots-Mcad 抗体を用いたバイオイメージング法を用いて、30 分毎 90 分間の観察を行った結果、筋衛星細胞の時空間的变化は生じないことが明らかとなった。通常の成熟骨格筋では、筋衛星細胞は休止状態であることが知られているが、本バイオイメージング法によってもそれが証明された。一方、損傷3日後の筋に対してM-cadherin-Qdot 複合体で incubation を行い *in vivo* にて観察した結果、経時的に移動する、M-cadherin+ 筋衛星細胞を確認することが出来た。15 分間の観察で $13\ \mu\text{m}$ の移動であったので平均移動速度は 14nm/sec あるいは 840nm/min であった(図 4-1)。Intact な筋上にある筋衛星細胞は、空間移動せず静態しているが、骨格筋が損傷することにより、活性化し移動を開始するものと考えられる。免疫組織化学で得られたデータより、損傷 3 日後に $2600\ \mu\text{m}$ 遠位部で細胞周期を終了した筋衛星細胞が、2 日間かけ 5 日後に損傷部に移動し、分化・融合(ミオシン発現)すると思われるなら、その移動速度は、 $\sim 900\text{nm/min}$ であり、Qdot 観察結果と矛盾しないものであった。

さらに本研究では、発育・発達期の骨格筋内に局在する筋衛星細胞動態に対するバイオイメージングも行った。発育・発達期の骨格筋において増加する筋核は、筋衛星細胞によって供給されている。しかし、延伸していく筋線維端に対する筋核供給がどのように行われているかは不明であった。そこで本バイオイメージング法を用いて、メカニズムの解明を試みた。

先の研究と同様に、Qdots(蛍光波長 655nm)を吸着させた M-cadherin 抗体(Qdots-Mcad 抗体)を作製し、生体筋上の筋衛星細胞を同定した。実験動物には生後 1 から 3 週齢の Fischer 系ラットを用い、吸引麻酔下にてヒラメ筋を露出させ、M-cadherin-Qdot 複合体/ 0.1M PBS により 3 時間の incubation を行った。次に、DAPI 核染色を生体上で 30 分間行った後に、麻酔を継続したラットヒラメ筋上の筋衛星細胞の動態を落射顕微鏡下でバイオイメージングすることとした。その結果、成熟したラットの対照筋に対して M-cadherin-Qdot 複合体で incubation を行い、30 分毎 90 分間の観察を行ったが、筋衛星細胞の移動は観察されなかったのに対し、生後 14 日齢のヒラメ筋に対して M-cadherin-Qdot 複合体で incubation を行い *in vivo* にて 80 分間の連続観察した結果、経時的に移動する、M-cadherin+ 筋衛星細胞を確認することが出来た。遊走は筋線維中央側から筋端方向に起こきており、観察できた筋衛星細胞の平均移動速度は 105nm/min であった。

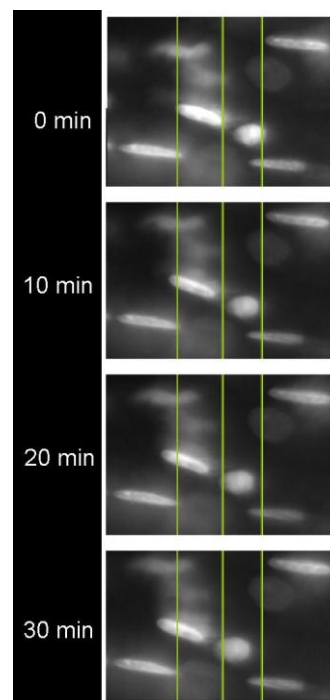


図 4-1: 筋衛星細胞が移動する過程を *in vivo* で観察する事に成功

(2)研究成果の今後期待される効果

生体における筋衛星細胞は、筋線維の基底膜と形質膜の間に局在するという特異性のため、今までは筋衛星細胞の細胞動態やその制御メカニズムを直接観察することが技術的に困難であり、筋衛星細胞に関する基礎的知見が十分には得られてこなかった。さらに基礎的知見の不十分さは、筋再生医療の分野にも大きく影響を及ぼしている。例えば代用的な筋疾患の一つである筋ジストロフィーに対しては、正常な筋衛星細胞を移植する治療法が積極的に研究されてきた。しかし、生体の骨格筋内における筋衛星細胞の移動の制御メカニズムが不明瞭であることから、現在も十分な治療成果を得るには至っていない。この現状に対し、本研究で取り組んできた筋衛星細胞に対す

るバイオイメージング法の分析能をさらに向上させることで、生体での筋衛星細胞動態の制御メカニズムに関する基礎的知見が得られるだけでなく、筋再生医療分野にも応用が可能となり、広く社会貢献が出来るものと考ええる。

4.4 *In vivo* 心筋ナノイメージング解析 (東京慈恵会医科大学・早稲田大学・心筋(福田)グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

成果の要旨:本グループの研究目的は、小動物 *in vivo* において、心筋細胞やサルコメアの運動を nm 精度でイメージングできる技術を開発することである。我々は、小動物(ラット)心筋細胞の Z 線を α アクチニン抗体-量子ドット (QD) 複合体でラベルし、収縮中のサルコメア長をリアルタイムで計測した。その結果、単離心筋細胞や摘出心臓において、任意の単一サルコメアの長さを 30 nm の精度で計測することのできるシステムを開発することに成功した。以下に詳細を述べる。

その1:心筋細胞を用いた実験

心筋収縮系は、中間活性化条件で鋸波状の自励振動を示し (SPOC)、この振動数は静止時の心拍数にほぼ匹敵する (福田、石渡ら:BBRC 2006)。従来の位相差観察や(心筋研究で一般的に用いられる) Alexa488 をつかった蛍光観察では、精度が悪く、心筋内のサルコメア長が 2 μm 以下になると横紋が見えにくいという欠点があった。そこで本研究では、除膜処理した単離心筋細胞(ラット)の Z 線を α アクチニン抗体-量子ドット (QD) 複合体でラベルし、SPOC の波形解析を試みた。その結果、短いサルコメア長領域でも、心筋細胞内の任意の単一のサルコメア長 (SL) を正確に測定することが可能になり、生理的な SL の範囲内 (約 1.7~2.3 μm) における SPOC 波の解析を長時間 (1 min) にわたり行うことに成功した (計測精度: 30 nm) (Serizawa et al., 2011)。なお、同じ条件下、Alexa488 の蛍光は速やかに退色してしまい、単一サルコメアの長さを 30 nm の精度で計測できるのはわずか数秒ほどであり、1 min での計測精度は~200 nm であった。このことから、我々が開発した QD による計測法の利点は明らかである。

また、樋口研で開発された方法をインタクト心筋細胞に応用し、抗体 QD 複合体を細胞内に導入した。処理後、心筋細胞を共焦点顕微鏡で観察すると、量子ドットの蛍光の周期性が確認され、Z 線が QD によってラベルされていた。この心筋細胞に電気刺激を与え、単一サルコメアの波形解析を行った。刺激頻度を生理的なレベル (ラット: 3~5 Hz) に上げると振動波形の位相が変化し、SPOC に特徴的なゆっくりとした短縮相と素早い伸展相から成る鋸波が観察された。よって、生理的な拍動条件下、心筋細胞にはサルコメアの自励振動特性 (すなわち、SPOC) を介して隣接するサルコメアに収縮・弛緩が有効に伝達されている仕組みが備わっていることが示唆される。

その2:*in vivo* 心臓を用いた実験

「その1」で述べた QD を用いた手法を、*in vivo* の心臓に応用した。ラットを麻酔下に開胸し、心臓と心嚢膜の間に FuGENE-HD と α アクチニン抗体-QD 複合体を導入した。3 時間後、心臓を摘出して観察すると、約 2 μm 周期の横紋様構造が確認された (図 5-1)。心臓の切片を電顕にて観察すると、多くの QD が T 管 (心筋では Z 線に沿って存在) に局在していたが、Z 線付近にも一部の QD が存在していた。

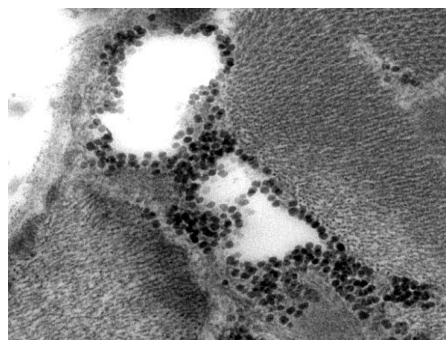


図 5-1 量子ドットを心臓細胞内に導入した際の電顕像

§ 5 成果発表等

- (1) 原著論文発表 (国内(和文)誌 2 件、国際(欧文)誌 76 件)
1. Watanabe, T.M., T. Sato, K. Gonda and *H. Higuchi. Three-dimensional nanometry of vesicle transport in a living cell using dual-focus imaging optics. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 359 1-7 (2007).
2. Watanabe, T.M. and *H. Higuchi. Stepwise Movements in Vesicle Transport of HER2 by Motor Proteins in Living Cells. *Biophysical J.* 92, 4109-4120, (2007).
3. Tada, H., *H. Higuchi, T.M. Watanabe, and N. Ohuchi. In vivo Real-time Tracking of Single Quantum Dots Conjugated with Monoclonal Anti-HER2 Antibody in Tumors of Mice. *Cancer Res.* 67, 1138-1144, (2007).
4. Susumu Yamashita, Kelly F. McGrath, Atsumu Yuki, Hiroyuki Tamaki, Norikatsu Kasuga, Hirochi Takekura. Assembly of transverse tubule architecture in the middle and myotendinous junctional regions in developing rat skeletal muscle fibers. *J. Muscle res. Cell Motil.*, 28:141-151, (2007)
5. Ping Yang, Masanori Ando and Norio Murase, Encapsulation of emitting CdTe QDs within silica beads to retain initial photoluminescence efficiency, *Journal of Colloid and Interface Science*, 316, 420-427 (2007).
6. Masanori Ando, Chunliang Li, Ping Yang and Norio Murase, Blue-emitting small silica particles incorporating ZnSe-based nanocrystals prepared by reverse micelle method, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2007, Article ID 52971, 1-7 (2007).
7. Gonda, K., Oami, K., and Takahashi, M. (2007). Centrin controls the activity of the ciliary reversal-coupled voltage-gated Ca^{2+} channels Ca^{2+} -dependently. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 362: 170-176.
8. Yoo J., T. Kambara, K. Gonda, and *H. Higuchi. Intracellular imaging of targeted proteins labeled with Quantum Dots. *Exp Cell Res.* 314, 3563-3569 (2008)
9. Minenori Ishido, Norikatsu Kasuga, Mitsuhiko Masuhara, Time course changes of the expression of IGF-I, phosphorylated Akt and phosphorylated mTOR in myofibers of the early stage of functionally overloaded skeletal muscle. *Advances in Exercise and Sports Physiology*, 14(2)::25-30, (2008)
10. 石道峰典, 春日規克, 自発走トレーニングを伴う慢性過負荷が骨格筋の形態特性, 筋線維タイプ構成比に及ぼす影響, *日本運動生理学雑誌*, 15(1):19-25, (2008)
11. Ishido M, Kasuga N, Masuhara M. Time course changes of the expression of IGF-I, phosphorylated Akt and phosphorylated mTOR in myofibers of the early stage of functionally overloaded skeletal muscle. *Advances in Exercise and Sports Physiology*, 14: 25-30 (2008)
12. Fukuda N, Granzier HL, Ishiwata S, Kurihara S. Physiological functions of the giant elastic protein titin in mammalian striated muscle. *J Physiol Sci.* 58:151-159.(2008)
13. Udaka J, Ohmori S, Terui T, Ohtsuki I, Ishiwata S, Kurihara S, Fukuda N. Disuse-induced preferential loss of the giant protein titin depresses muscle performance via abnormal sarcomeric organization. *J Gen Physiol.* 131:33-4(2008)
14. Terui T, Sodnomtseren M, Matsuba D, Udaka J, Ishiwata S, Ohtsuki I, Kurihara S, Fukuda N. Troponin and titin coordinately regulate length-dependent activation in skinned porcine ventricular muscle. *J Gen Physiol.* 131:275-283.(2008)
15. Fukuda N, O-Uchi J, Kurihara S. Neuronal NO synthase-derived NO: a novel relaxing factor in myocardium? *Circ Res.* 102:148-150.(2008)
16. Chie Hosokawa, Suguru N. Kudoh, Ai Kiyohara, and Takahisa Taguchi, *NeuroReport*, Vol. 19, No. 7, pp. 771-775 (2008).
17. Chie Hosokawa, Suguru N. Kudoh, Ai Kiyohara, Yoichiro Hosokawa, Kazunori Okano, Hiroshi Masuhara, and Takahisa Taguchi, *Applied Physics A*, Vol. 93, pp. 57-63 (2008).
18. Terui T, Sodnomtseren M, Matsuba D, Udaka J, Ishiwata S, Ohtsuki I, Kurihara S, Fukuda N. Troponin and titin coordinately regulate length-dependent activation in skinned porcine ventricular muscle. *Journal of General Physiology* 2008;131:275-283.
19. Chunliang Li, Kazuhiro Nishikawa, Masanori Ando, Hiroyuki Enomoto, Norio Murase, Synthesis of Cd-free water-soluble $\text{ZnSe}_{1-x}\text{Te}_x$ nanocrystals with high luminescence in the blue

- region, *Journal of Colloid and Interface Science*, 321 (2), 468-476 (2008).
20. Yoo, J., Kambara, T., **Gonda, K.**, and Higuchi, H. Intracellular imaging of targeted proteins labeled with Quantum Dots *Experimental Cell Research* 314: 3563-3569 (2008).
 21. Kaya, M., Leonard, T.R. and Herzog, W. Premature deactivation of soleus during the propulsive phase of cat jumping. *Journal of Royal Society Interface* 5, 415-426. (2008)
 22. Kawai M., H. Higuchi, M. Takeda, Y. Kobayashi and N. Ohuchi. Dynamics of different-sized solid-state nanocrystals as tracers for a drug-delivery system in the interstitium of a human tumor xenograft. *Breast Cancer Research*, 11: Epub (2009)
 23. Liou YM, Watanabe M, Yumoto M, Ishiwata S. Regulatory mechanism of smooth muscle contraction studied with gelsolin-treated strips of Taenia Caeci in Guinea Pig. *Am J Physiol Cell Physiol*. 296: 1024-1033.(2009)
 24. Minenori Ishido, Norikatsu Kasuga, Mitsuhiko Masuhara, The expression patterns of Pax7 in satellite cells during overload-induced rat adult skeletal muscle hypertrophy. *Acta Physiologica*, 195(4):459-469.(2009).
 25. Ogata T., Machida S., Oishi Y., Higuchi M. and Muraoka I. Differential cell death regulation between adult-unloaded and aged rat soleus muscle. *Mechanisms of Ageing and Development*, 130: 328–336, (2009).
 26. Matsuba D, Terui T, O-Uchi J, Tanaka H, Ojima T, Ohtsuki I, Ishiwata S, Kurihara S, **Fukuda N.** Protein kinase A-dependent modulation of Ca²⁺ sensitivity in cardiac and fast skeletal muscles after reconstitution with cardiac troponin. *J Gen Physiol*. 133:571-581.(2009)
 27. **Fukuda N**, Terui T, Ohtsuki I, Ishiwata S, Kurihara S. Titin and troponin: central players in the Frank-Starling mechanism of the heart. *Curr Cardiol Rev*. 5:119-124.(2009)
 28. 安藤昌儀、李春亮、村瀬至生、水分散性のよい蛍光試薬用リン化インジウム系ナノ粒子の開発、産総研 TODAY、9 (9), 3 (2009).
 29. Ishido M, Kasuga N, Masuhara M The expression patterns of Pax7 in satellite cells during overload-induced rat adult skeletal muscle hypertrophy. *Acta Physiologica*, 195(4) : 459-469 (2009)
 30. Ogata T, Machida S, Oishi Y, Higuchi M. and Muraoka I Differential cell death regulation between adult-unloaded and aged rat soleus muscle. *Mechanisms of Ageing and Development*, 130: 328–336, (2009).
 31. Jinha A., Ait-Haddou R., Kaya M. and Herzog W. A task-specific validation of homogeneous non-linear optimisation approaches. *Journal of Theoretical Biology* 259, 695-700. (2009)
 32. Hirota Y., A. Meunier, S.Huang, T. Shimozawa, O.Yamada, Y.S Kida, M. Inoue, T. Ito, H. Kato, M. Sakaguchi, T. Sunabori, M. Nakaya, S. Nonaka, T. Ogura, H. Higuchi, H. Okano, N.Spasky, and *K. Sawamoto. Planar polarity of multiciliated ependymal cells involves the anterior migration of basal bodies regulated by non-muscle myosin II. *Development* 137, 3037-3046 (2010)
 33. Kaya M. and *H. Higuchi. Non-linear elasticity and an 8 nm working stroke of single myosin molecules in myofilaments. *Science* 329, 686-689 (2010)
 34. Fujita H, H. Hatakeyama, TM. Watanabe, M. Sato, H. Higuchi and * M. Kanzaki. Identification of Three Distinct Functional Sites of Insulin-mediated GLUT4 Trafficking in Adipocytes Using Quantitative Single Molecule Imaging. *Mol. Biol. Cell* 21, 2721-2731 (2010)
 35. Watanabe TM, H. Tokuo, K. Gonda, H. Higuchi and * M. Ikebe. Myosin-X induces filopodia by multiple elongation mechanism. *J. Biol. Chem.* 285, 19605-14 (2010)
 36. Gonda K, T M. Watanabe, N.Ohuchi, and *H. Higuchi. *In Vivo* Nano-imaging of Membrane Dynamics in Metastatic Tumor Cells Using Quantum Dots. *J. Biol. Chem.* 285,2750-2757 (2010)
 37. Masanori Ando, Ping Yang, Norio Murase, Silica-coated CdTe quantum dots of unchanged size with intense photoluminescence at various wavelengths, *Physics Procedia*, 3 (4), 1553-1555 (2010).
 38. Ping Yang, Norio Murase, Mariko Suzuki, Chie Hosokawa, Kazunori Kawasaki, Tomoki Kato, Takahisa Taguchi, Bright, Non-blinking, and Less-cytotoxic SiO₂ Beads with Multiple CdSe/ZnS Nanocrystals, *Chem. Commun.*, 46 (25), 4595-4597 (2010).
 39. Ping Yang, Masanori Ando, Takahisa Taguchi, Norio Murase, Encapsulation of Multiple QDs

- into SiO₂ Beads by Reflux without Degrading Initial Photoluminescence Properties, *J. Phys. Chem. C*, 114 (49), 20962-20967 (2010).
40. Ping Yang, Masanori Ando, Norio Murase, Various Au Nanoparticle Organizations Fabricated through SiO₂ Monomer Induced Self-Assembly, *Langmuir*, 27 (3), 895-901 (2010).
 41. Fujimoto E, Machida S, Higuchi M, Tabata I, Effects of nonexhaustive bouts of high-intensity intermittent swimming training on GLUT-4 expression in rat skeletal muscle. *J. Physiol. Sci.* 60:95-101, (2010.)
 42. Yuki A, Yotani K, Tamaki H, Kasuga N, Takekura H Upregulation of osteogenic factors induced by high-impact jumping suppresses adipogenesis in marrow but not adipogenic transcription factors in rat tibiae. *Eur J Appl Physiol.*, 109-4:641-50(2010)
 43. Tomori K, Ohta Y, Nishizawa T, Tamaki H, Takekura H Low-intensity electrical stimulation ameliorates disruption of transverse tubules and neuromuscular junctional architecture in denervated rat skeletal muscle fibers. *J Muscle Res Cell Motil.* ,31-3:195-205.(2010)
 44. Fujimoto E, Machida S, Higuchi M, Tabata I Effects of nonexhaustive bouts of high-intensity intermittent swimming training on GLUT-4 expression in rat skeletal muscle. *The Journal of Physiological Sciences*, 60: 95-101(2010)
 45. Ogawa K, Sanada K, Machida S, Okutsu M, Suzuki K. Resistance exercise training-induced muscle hypertrophy was associated with reduction of inflammatory markers in elderly women, *Mediators of Inflammation*, 2010: Article ID 171023, 2010.
 46. Terui T, Shimamoto Y, Yamane M, Kobirumaki F, Ohtsuki I, Ishiwata S, Kurihara S, Fukuda N. Regulatory mechanism of length-dependent activation in skinned porcine ventricular muscle: role of thin filament cooperative activation in the Frank-Starling relation. *Journal of General Physiology* 136:469-482. (2010)
 47. Hirota Y., A. Meunier, S.Huang, T. Shimozawa, O.Yamada, Y.S Kida, M. Inoue, T. Ito, H. Kato, M. Sakaguchi, T. Sunabori, M. Nakaya, S. Nonaka, T. Ogura, H. Higuchi, H. Okano, N.Spassky, and *K. Sawamoto. Planar polarity of multiciliated ependymal cells involves the anterior migration of basal bodies regulated by non-muscle myosin II. *Development* 137, 3037-3046 (2010)
 48. Fujimoto E, Machida S, Higuchi M, Tabata I, Effects of nonexhaustive bouts of high-intensity intermittent swimming training on GLUT-4 expression in rat skeletal muscle. *J. Physiol. Sci.*, 60:95-101, (2010.)
 49. Yuki A, Yotani K, Tamaki H, Kasuga N, Takekura H.Upregulation of osteogenic factors induced by high-impact jumping suppresses adipogenesis in marrow but not adipogenic transcription factors in rat tibiae. *Eur J Appl Physiol.*109-4:641-50.(2010)
 50. Tomori K, Ohta Y, Nishizawa T, Tamaki H, Takekura H. Low-intensity electrical stimulation ameliorates disruption of transverse tubules and neuromuscular junctional architecture in denervated rat skeletal muscle fibers. *J Muscle Res Cell Motil.* 31-3:195-205.(2010)
 51. Fukuda N, Terui T, Ishiwata S, Kurihara S. Titin-based regulations of diastolic and systolic functions of mammalian cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol.* **48**, 876-881, (2010).
 52. Terui T, Shimamoto Y, Yamane M, Kobirumaki F, Ohtsuki I, Ishiwata S, Kurihara S, Fukuda N. Regulatory mechanism of length-dependent activation in skinned porcine ventricular muscle: role of thin filament cooperative activation in the Frank-Starling relation. *J Gen Physiol.* **136**, 469-482, (2010).
 53. Gonda, K., Watanabe, T.M., Ohuchi, N., Higuchi, H. *In vivo* nano-imaging of membrane dynamics in metastatic tumor cells using quantum dots. *Journal of Biological Chemistry* 285:2750-2757 (2010).
 54. Hikage, M., Gonda, K., Takeda, M., Kamei, T., Kobayashi, M., Kumasaka, M., Watanabe, M., Satomi, S., and Ohuchi, N. Nano-imaging of the lymph network structure with quantum dots. *Nanotechnology* 21: 185103 (2010)
 55. Watanabe, T.M., Tokuo, H., Gonda, K., Higuchi, H., and Ikebe, M. Myosin-X induces filopodia by multiple elongation mechanism. *Journal of Biological Chemistry* 285:19605-19614 (2010)
 56. Kobayashi, Y., Nozawa, T., Nakagawa, T., Gonda, K., Takeda, M., Ohuchi, N., and Kasuya, A. Direct coating of quantum dots with silica shell. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* 55: 79-85 (2010)
 57. Cong, L., Takeda, K., Hamanaka, Y., Gonda, K., Watanabe, M., Kumasaka, M., Kobayashi, Y.,

- Kobayashi, M., and Ohuchi N. Uniform silica coated fluorescent nanoparticles: Synthetic method, improved light stability and application to visualize lymph network tracer. *PLoS ONE* 5: e13167 (2010)
58. Ping Yang, Masanori Ando, Norio Murase, Highly luminescent SiO₂ beads with multiple QDs: Preparation conditions and size distributions, *Journal of Colloid and Interface Science*, 354, 455-460 (2011).
 59. Chunliang Li, Masanori Ando, Eiichi Sakai, Hiroyuki Enomoto, Takahisa Taguchi, Norio Murase, Aqueous Preparation of Highly Luminescent CdSe/ZnS Nanocrystals Through Photochemical Processing, *Chem. Lett.*, 40 (3), 258-260 (2011).
 60. Ping Yang, Masanori Ando, Takahisa Taguchi, Norio Murase, Highly Luminescent CdSe/Cd_xZn_{1-x}S Quantum Dots with Narrow Spectrum and Widely Tunable Wavelength, *J. Phys. Chem. C*, 115 (30), 14455-14460 (2011).
 61. Ping Yang, Masanori Ando, Norio Murase, Highly Luminescent CdSe/Cd_xZn_{1-x}S Quantum Dots Coated with Thickness-Controlled SiO₂ Shell through Silanization, *Langmuir*, 27 (15), 9535-9540 (2011).
 62. Hsueh Shih Chen, Masanori Ando, Norio Murase, Synthesis and photoluminescence of bright water-soluble CdSe/ZnS quantum dots overcoated by hybrid organic shell, *Material Letters*, 65, 3146-3149(2011).
 63. Ping Yang, Masanori Ando, Norio Murase, Hybrid SiO₂-coated nanocrystal-based heterostructures: Assembly, morphology transition, and photoluminescence at room temperature, *Colloids and Surfaces A*, 384, 289-296 (2011).
 64. Ishido M, Kasuga N In situ real-time imaging of the satellite cells in rat intact and injured soleus muscles using quantum dots. *Histochem. Cell Biol.*, 135(1):21-6(2011)
 65. Imamura, J., Suzuki, Y., **Gonda, K.**, Roy, C.N., Gatanaga, H., Ohuchi, N., and Higuchi, H. Single-particle tracking confirms that multivalent Tat-protein transduction domain induced Heparan-sulfate Proteoglycan (HSPG) cross-linkage activates Rac1 for internalization. *Journal of Biological Chemistry* 286: 10581-10592 (2011).
 66. Kobayashi, Y., Inose, H., Nakagawa, T., **Gonda, K.**, Takeda, M., Ohuchi, N., and Kasuya, A. Control of shell thickness in silica-coating of Au nanoparticles and their X-ray imaging properties. *Journal of Colloid & Interface Science* 358: 329-333 (2011).
 67. Ayame, T., Kobayashi, Y., Nakagawa, T., **Gonda, K.**, Takeda, M., Ohuchi, N. Preparation of silica-coated AgI nanoparticles by an amine-free process and their X-ray imaging properties. *Journal of the Ceramic Society of Japan* 119: 397-401 (2011).
 68. Morimoto, H., Minato, M., Nakagawa T., Sato, M., Kobayashi, Y., **Gonda, K.**, Takeda, M., Ohuchi, N., and Suzuki, N. X-ray Imaging of Newly-Developed Gadolinium Compound/Silica Core-Shell Particle. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* 59: 650-657 (2011).
 69. Hamada, Y., **Gonda, K.**, Takeda, M., Sato, A., Watanabe, M., Yambe, T., Satomi, S., and Ohuchi, N. In vivo imaging of the molecular distribution of the VEGF receptor during angiogenesis in a mouse model of ischemia. *Blood* 118: e93-e100 (2011).
 70. Okamoto T, Torii S, Machida S. Differential gene expression of muscle-specific ubiquitin ligase MAFbx/Atrogin-1 and MuRF1 in response to immobilization-induced atrophy of slow-twitch and fast-twitch muscles. *The Journal of Physiological Sciences*, 印刷中.
 71. Kurosaka M, Naito H, Ogura Y, Machida S, Katamoto S Satellite cell pool enhancement in rat plantaris muscle by endurance training depends on intensity rather than duration. *Acta Physiologica*, 印刷中.
 72. Uda J, Terui T, Ohtsuki I, Marumo K, Ishiwata S, Kurihara S, Fukuda N. Depressed contractile performance and reduced fatigue resistance in single skinned fibers of soleus muscle after long-term disuse in rats. *Journal of Applied Physiology* 2011;111:1080-1087.
 73. Serizawa T, Terui T, Kagemoto T, Mizuno A, Shimozawa T, Kobirumaki F, Ishiwata S, Kurihara S, Fukuda N. Real-time measurement of the length of a single sarcomere in rat ventricular myocytes: a novel analysis with quantum dots. *American Journal of Physiology -Cell Physiology-* (2011 Epub ahead of print).
 74. Fukuda N, Inoue T, Yamane M, Terui T, Kobirumaki F, Ohtsuki I, Ishiwata S, Kurihara S. Sarcomere length-dependent Ca²⁺ activation in skinned rabbit psoas muscle fibers: coordinated regulation of thin filament cooperative activation and passive force. *Journal of Physiological*

Sciences (2011 Epub ahead of print)

75. Junji Imamura, *Yasuhiro Suzuki, Kohsuke Gonda, Chandra Nath Roy, Hiroyuki Gatanaga, Noriaki Ohuchi and Hideo Higuchi Single Particle Tracking Confirms That Multivalent Tat Protein Transduction Domain-induced Heparan Sulfate Proteoglycan Cross-linkage Activates Rac1 for Internalization J. Biol. Chem. 286, 10581-10592 (2011)
76. Sato K, Ohtaki M, Shimamoto Y, Ishiwata S. A theory on auto-oscillation and contraction in striated muscle. Prog Biophys Mol Biol. 105:199-207. 2011
77. 幸篤武 與谷謙吾 石道峰典 田巻弘之 春日規克, ジャンプトレーニング並びに持久走トレーニングによるラット下肢骨及び 骨格筋の発達変化とその関連性, 日本運動生理学雑誌 第19巻第2号 (H24年7月刊行予定)
78. Ishido Minenori, Kasuga Norikatsu, In vivo real-time imaging of exogenous HGF-triggered cell migration in rat intact soleus muscles, Acta Histochemica Cytochemica(accept)

(2) その他の著作物(総説、書籍など)

1. 樋口秀男, 大内憲明 「量子ドットを用いたがん細胞の分子ナノイメージング」 オーム社 メディカルバイオ 55-59, (2007)
2. 樋口秀男 「量子ドットを用いたがん細胞の単一分子イメージング」 シーエムシー出版 量子ドットの生命科学領域への応用 176-185, (2007)
3. 樋口秀男 「量子ドットを用いたがん細胞の単一分子イメージング」 シーエムシー出版 量子ドットの生命科学領域への応用 176-185, (2007.8)
4. 町田修一. 岡本武志. 分子レベルからみた力学的ストレスに対する筋・骨格系の細胞応答. 体育の科学, 57: 357-364, (2007).
5. 町田修一. 加齢性筋肉減弱症(サルコペニア)発症の分子機構の解明とその治療・予防法の開発. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 44: 144-149, (2007).
6. 樋口秀男 「単一量子ドットのバイオ・医療ナノイメージング」 Ohmsha ナノメディアシン 52-63, (2008.2)
7. 武田元博、小林芳男、小林正樹、桜井遊、**権田幸祐**、樋口秀男、大内憲明 「機能性ナノ粒子による生体イメージングの医療展開」 ナノ学会会報 2008年 第6巻 第2号 49-54
8. 樋口秀男 「蛍光性量子ドットのバイオ・医療イメージングへの応用」 実験医学 26 No17 (増刊) 125-131, (2008)
9. 武田元博、樋口秀男、**権田幸祐**、大内憲明 「がん分子イメージングの新展開」 癌と化学療法 35, 1277-1280, (2008.8)
10. Takeda M., H. Tada, H Higuchi, Y. Kobayashi, M. Kobayashi, Y. Sakurai, T. Ishida and N. Ohuchi. In vivo single molecular imaging and sentinel node navigation by nanotechnology for molecular targeting drug-delivery systems and tailor-made medicine. Breast Cancer 15:145-152 (2008)
11. **Fukuda N**, O-Uchi J, Kurihara S. Neuronal NO synthase-derived NO: a novel relaxing factor in myocardium? *Circulation Research* 2008;102:148-150.
12. **Fukuda N**, Granzier HL, Ishiwata S, Kurihara S. Physiological functions of the giant elastic protein titin in mammalian striated muscle. *Journal of Physiological Sciences* 2008;58:151-159.
13. 武田元博、**権田幸祐**、大内憲明 「機能性ナノ粒子の医学領域における展開」 有機分散系の分散・凝集技術、第9章 252-261 シーエムシー出版 (2008)
14. 武田元博、**権田幸祐**、樋口秀男、大内憲明 「がん分子イメージングの新展開」 癌と化学療法 35巻 8号 1277-1280 (2008)
15. **渡辺 賢**, 小比類巻 生, 湯本 正寿. 血管異常収縮の新しい治療戦略: 平滑筋収縮タンパク質フィラメント構造と機能からのアプローチ. 日本薬理学雑誌 133: 130-133. (2009)
16. 安藤昌儀、村瀬至生、ゾルーゲル法、自己組織化を用いた半導体ナノ粒子蛍光体の作製、

- 自己組織化ハンドブック、605-609 (2009).
17. Fukuda N, Terui T, Ohtsuki I, Ishiwata S, Kurihara S. Titin and troponin: central players in the Frank-Starling mechanism of the heart. *Current Cardiology Reviews* 2009;5:119-124.
 18. 武田元博、権田幸祐、大内憲明 「ナノDDSと乳癌標的治療」 乳癌 テーラーメイド治療の理論と実践 Chapter3 83-90 (2009)
 19. 武田元博、権田幸祐、大内憲明 「ナノテクノロジーと乳腺外科」 医学のあゆみ Vol. 230 No. 8 507-511 (2009)
 20. 権田幸祐、武田元博、大内憲明 「ナノ医療のための *in vivo* ナノイメージング」 現代化学 11月号 49-54 (2009)
 21. Ohuchi, N., Kawai, M., Sakurai, Y., Higuchi, H., Kobayashi, Y., Gonda, K., and Takeda, M. Development of bio-imaging with functional nano-objects. Nano-Biomedical Engineering 2009, Proceedings of the Tohoku University Global Centre of Excellence Programme Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre, 361-372
 22. Hamanak, Y., Kawai, M., Gonda, K., Takeda, M., and Ohuchi, N. In vivo real-time tracking of single particle in tumors of mice. Nano-Biomedical Engineering 2009, Proceedings of the Tohoku University Global Centre of Excellence Programme Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre, 427-432.
 23. Norio Murase, Quantum Dot-Core Silica Glass-Shell Nanomaterials: Synthesis, Characterization and Potential Biomedical Applications, Nanomaterials for the Life Sciences, Semiconductor Nanomaterials, 393-427 (2010).
 24. 村瀬至生、安藤昌儀、リサーチホットライン 量子ドットを封入した微小ガラスカプセルを作製、産総研 TODAY、10 (10), 10 (2010).
 25. 安藤昌儀、李春亮、楊萍、村瀬至生、細川千絵、田口隆久、蛍光試薬用量子ドット分散ガラスビーズの作製と神経細胞イメージング、電子情報通信学会技術研究報告、110 (280), 57-62 (2010).
 26. Fukuda N, Terui T, Ishiwata S, Kurihara S. Titin-based regulations of diastolic and systolic functions of mammalian cardiac muscle. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2010;48:876-881.
 27. 武田元博、日景允、権田幸祐、叢莉蔓、大内憲明 「蛍光ナノトレーサーを用いたセンチネルリンパ節生検」 SURGERY FRONTIER Vol. 17 No. 2 33-36 (2010)
 28. 日景允、権田幸祐、武田元博、亀井尚、大内憲明 「Fluorescent sentinel lymph node biopsy under endoscopic surgery using nano-objects」 東北医学会雑誌 122 巻 1 号 91-94 (2010 年)
 29. 権田幸祐 「ナノサイズ抗がん剤の創薬へ応用可能な *in vivo* ナノイメージング法の開発」 東北医学会雑誌 122 巻 1 号 113-115 (2010 年)
 30. 日景允、権田幸祐、武田元博、亀井尚、小林正樹、熊坂増高、濱中洋平、濱田庸、中川智彦、宮田剛、大内憲明 「量子ドットを用いたリンパ節ネットワークの微細構造イメージング」 ナノ学会会報 第 9 巻第 1 号 13-17 (2010 年)
 31. 村瀬至生、ゾル-ゲル法で作る蛍光性量子ドット分散ガラスとその応用、New Glass, 26 (1), 67-73 (2011).
 32. Norio Murase, Masanori Ando, Fabrication of small glass capsules incorporating quantum dots, AIST TODAY, 2011-1 (39), 18 (2011).
 33. 村瀬至生、量子ドット分散ガラス蛍光体の開発、応用物理、80 (4), 325-328 (2011).
 34. 村瀬至生、量子ドット分散ガラスカプセル蛍光体とその応用、光技術コンタクト、49 (6), 24-29 (2011).
 35. Ishiwata S, Shimamoto Y, Fukuda N. Contractile system of muscle as an auto-oscillator. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2011;105:187-198.
 36. Higuchi S, Tsukasaki Y, Fukuda N, Kurihara S, Fujita H. Thin filament-reconstituted skinned muscle fibers for the study of muscle physiology. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* (2011 in press).

37. **権田幸祐**、渡邊朋信、大内憲明、樋口秀男 「がん転移の生体ナノイメージング」 生物物理 51 巻 2 号 082-083 (2011 年)
38. **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」 SURGERY FRONTIER Vol.18 No.1 50-57 (2011 年)
39. 樋口秀男、茅元司、**権田幸祐** 「バイオ 1 分子イメージングとナノ計測」 応用物理学会誌 (2011 年印刷中)
40. **Norio Murase**, Silica-shell coated quantum dots: Synthesis and characterization, Proceedings of 4th International Conference on Luminescence and its Applications (ICLA-2012), 31 (2012).

(3) 国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 42 件、国際会議 20 件)

国内会議

1. 樋口秀男、渡邊朋信、権田幸祐 「細胞及びマウス内 1 分子ナノイメージング」 日本バイオイメージング学会、盛岡 2006.11.
2. 権田幸祐、渡邊朋信、樋口秀男「量子ドットを用いたマウス腫瘍内細胞運動のイメージング」, 2007 年生体運動合同班会議 (金沢市文化ホール) 2007 年 1 月
3. 樋口秀男 「蛍光量子ドットによるがん細胞単一分子ナノイメージング」 Biomarker と DDS: ナノ技術の多元と諸相, 神戸 2007.2.
4. 権田幸祐、樋口秀男「がん転移に関わる細胞運動の in vivo イメージング技術の開発」
5. 東北大学イノベーションフェア 2007 (赤坂プリンスホテル) 2007 年 2 月
6. 樋口秀男 「量子ドットを用いたバイオ・医療ナノイメージング」 ナノ計測技術の最前線とナノ粒子, 未踏科学技術協会 東京 2007.5.
7. 樋口秀男 「非平衡下で賢く機能する分子モーター」 非平衡ソフトマター物理学の創成 特定領域研究会 米沢 2007.6.
8. 樋口秀男 「医療ナノイメージングと医療ナノマシンの開発」 次世代医療システム産業化フォーラム 大阪商工会議所 大阪 2007.6.
9. 樋口秀男、大内憲明 「がん細胞のナノイメージング」 日本癌学会 シンポジウム 横浜 2007.10.
10. 渡辺 賢、小比類巻 生: 平滑筋収縮タンパク質フィラメント構造の動態と収縮弛緩反応. 第 49 回日本平滑筋学会. 奈良県橿原市. 2007.7
11. 権田幸祐、河合賢朗、大内憲明、樋口秀男「量子ドットを用いた腫瘍組織の in vivo ナノイメージング」 第 16 回日本バイオイメージング学会シンポジウム、(東京理科大) 2007.11
12. 権田幸祐、河合賢朗、大内憲明、樋口秀男「量子ドットを用いた腫瘍組織の in vivo ナノイメージング」 日本学術会議・第 51 回材料工学連合講演会 オーガナイズドセッション、(京都大) 2007.11
13. 渡辺 賢、小比類巻 生、湯本 正寿: 血管異常収縮の新しい治療戦略: 平滑筋収縮タンパク質フィラメント構造と機能からのアプローチ. 第 81 回日本薬理学会大会. 神奈川県横浜市. 2008.3
14. Watanabe M, Kobirumaki F, Yumoto M: Role in myofilaments dynamics in smooth muscle excitation-contraction coupling. 第 85 回日本生理学会大会. 東京都新宿区. 2008.3
15. 渡辺朋信、権田幸祐、樋口秀男「細胞内における蛋白質の三次元追跡」 第 60 回日本細胞生物学会 シンポジウム: バイオイメージングの新技术、(パシフィコ横浜) 2008.6
16. 権田幸祐、渡邊朋信、武田元博、大内憲明、樋口秀男「量子ドットを用いた腫瘍細胞の in vivo イメージング」 第 60 回日本細胞生物学会 ワークショップ: 癌浸潤転移における細胞運動のメカニズム、(パシフィコ横浜) 2008.7
17. 石道峰典(大阪体育大)「骨格筋の肥大、萎縮時の筋核及び筋衛星細胞における MyoD 及び関連因子の発現様式について」 第 16 回日本運動生理学会大会シンポジスト発表(大阪) 2008.8

18. 権田幸祐、武田元博、樋口秀男、大内憲明「In vivo ナノイメージングで観えてきた癌転移の仕組み」第 125 回バイオメカニクス研究会（日本生体医工学会専門別研究会）、（東北大）2008.10
19. 樋口秀男「光を利用した分子イメージング」日本医師会 東京 2008.12
20. 樋口秀男「量子ドットを用いた細胞内モーター分子のナノイメージング」日本蛋白質科学会ワークショップ 熊本 2009.5
21. 町田修一（東海大）「老化に伴う骨格筋萎縮の分子機構の解明とその抑制策としての運動の有用性」産学官連携プロジェクト・健康医科学研究」公開シンポジウム（東京）、2009
22. 権田幸祐、渡邊朋信、河合賢朗、武田元博、樋口秀男、大内憲明「In vivo ナノイメージングで解き明かすがん転移と DDS の仕組み」第 25 回 DDS 学会 ワークショップ：分子イメージング、（東京ドームホテル）2009.7
23. 石道峰典（愛知教育大）.「The Myogenesis -骨格筋の発生・分化・再生・適応の分子機構- 生体における骨格筋肥大時の筋衛星細胞動態の制御メカニズムに関して」、第 64 回 日本体力医学会シンポジウム発表（新潟大会）2009.9
24. 石道峰典（愛知教育大）.「The Myogenesis -骨格筋の発生・分化・再生・適応の分子機構- 生体における骨格筋肥大時の筋衛星細胞動態の制御メカニズムに関して」、第 64 回 日本体力医学会シンポジウム発表（新潟大会）2009.9
25. 町田修一（東海大）「老化に伴う骨格筋萎縮の分子機構の解明とその抑制策としての運動の有用性」産学官連携プロジェクト・健康医科学研究」公開シンポジウム（東京）、2009.10
26. 村瀬至生、ガラスコートナノ粒子蛍光体、日本学術振興会光電相互変換第 125 委員会委員会第 206 回研究会「量子ナノ構造を用いた受発光材料、デバイスの最新動向」、東京 田町、2009.10
27. 町田修一（東海大）「加齢性筋肉減弱症（サルコペニア）に関する分子メカニズムの解明 —組織幹細胞からのアプローチ—、日本農芸化学 2010 年度会シンポジウム、東京、2010.3
28. 町田修一（東海大）「サルコペニア発症の分子メカニズムとその抑制策としての運動の有用性、第 10 回抗加齢医学会総会、京都、2010.6
29. 町田修一（東海大）「サルコペニアの分子機構の解明と筋の可塑性の限界、第 18 回日本運動生理学会大会、鹿児島、2010.7
30. 町田修一（東海大）「骨格筋老化-高齢者の介護・寝たきりを防止するための基礎知識、第 34 回岡山スポーツ医科学研究会、岡山、2010.7
31. 村瀬至生、楊萍、鈴木真理子、細川千絵、川崎一則、加藤智樹、上垣浩一、田口隆久、多数の CdSe/ZnS 量子ドットを分散した高輝度ガラスビーズの作製と評価、ナノ学会第 8 回大会、分子科学研究所 岡崎コンファレンスセンター（愛知県岡崎市）、2010.5
32. 春日規克、竹倉宏明、北浦孝、的場秀樹、「スポーツ科学における骨格筋の研究の動向と今後の展開」第 65 回 日本体力医学会ワークショップ（千葉商科大学）2010,9.18
33. 権田幸祐、日景允、武田元博、大内憲明「ナノイメージングを用いたがん転移のメカニズム解析と診断法開発。実験動物中央研究所組織連携シンポジウム、2010 年 12 月 21 日、仙台
34. 村瀬至生、量子ドットを高濃度で封じ込めた微小ガラスカプセル蛍光体の開発、京都産学公連携フォーラム 2010、京都工業会館、京都市、2010.11
35. 町田修一（東海大）「骨格筋のアロスタシスー筋の可塑性と老化制御—、第4回脳・神経・内分泌から運動の意義を考える会、山口、2011.9
36. 樋口秀男「階層を登る 1 分子生理学 —1分子内から個体へ—」センシングバイオロジーシンポジウム 東京 2010.12.9
37. 村瀬至生、量子ドット集合体の形成と新規蛍光試薬の作製、平成 23 年度第 1 回次世代バイオナノ研究会、産業技術総合研究所四国センター、2011.9
38. 町田修一（東海大）「加齢で起こるサルコペニアのメカニズム、日本健康行動科学会第 10 回学術大会、神奈川、2011.10
39. 村瀬至生、各種量子ドットの合成とガラスマトリックスによる機能化、関学化学フォ

ーラム、関西学院大学三田キャンパス、2011. 11

40. 樋口秀男 「マウス個体内の1分子計測」 現代化学 2011. 11
41. 樋口秀男 「ナノバイオ」 理大科学フォーラム 8, 19-24 2011. 8
42. Y Toyoshima and H. Higuchi "Motile and Enzymatic properties of native dynein molecules" in Handbook of Dynein. K. Hirose and LA Amos ed. (2012)

国際会議

1. Higuchi, H. and T.M. Watanabe: Single molecule imaging of motor proteins in living cells. The 7th international conference on systems Biology. Yokohama, Japan. 2006.10
2. Higuchi, H.: Step size and force generated by axonemal and cytoplasmic dynein. Biophysical society Discussion meeting. Alisoma, USA . 2006.10
3. Machida S. (Tokai University) "Regeneration of aging skeletal muscle is associated with impaired inflammation and increased adipogenesis.", 12th Annual Congress of the European College of Sport Science (ECSS), JSPFSM Exchange Symposium, (Finland), 2007.
4. Higuchi, H.: Single molecule imaging of motor proteins in vitro and in vivo. International Softmater symposium. Tokyo. 2008, 6.
5. Higuchi, H.: Myosin, kinesin and dynein in vitro and cells. 2nd International Symposium on Bio-nanosystems. Tokyo, Japan. 2008.10
6. Higuchi, H.: Imaging of stepwise motility of single motor molecules in living cells. 39th NIPS International Symposium & 7th OIB Symposium. Okazaki, Japan. 2008.11
7. Higuchi, H.: Motility of single molecules of dynein, kinesin, and myosin in vitro and in cells. Symposium on the MESO CONTROL of the cells, by the cells, for the cells. Kyoto, Japan. 2009. 1
8. Higuchi, H.: Cargo Transport by Single Molecular Motors. The Biophysical Society's 53rd Annual Meeting. Boston, USA. 2009. 2
9. Gonda, K., Watanabe, T.M., Takeda, M., Higuchi, H., and Ohuchi, N. In vivo imaging of membrane dynamics in metastatic tumor cells. The 2nd International Symposium on Nanomedicine, Asian Core Symposium-Nano and Biomedical Molecular Science. February 4-7, 2009, Okazaki, Japan
10. Takeda M, Gonda K, Kawai, M, Sakurai Y, Cong L, Higuchi H, Ohuchi N. Bioimaging and dynamics of functional nano-particles. The 2nd International Symposium on Nanomedicine, Asian Core Symposium-Nano and Biomedical Molecular Science-February 4-7, 2009, Okazaki, Japan
11. Higuchi, H.: Imaging of single motor and membrane molecules in living cells and mice with nanometer precision. 3rd International Symposium on Nanomedicine. Okazaki, Japan. 2009.11
12. 福田紀男: Nonlinear properties of cardiac sarcomeres: novel insights into the physiology of the heart. 第36回国際生理学会、京都国際会議場（京都）、2009.7
13. Norio Murase, Assembled quantum dots in silica glass with bright photoluminescence, The international conference on nanophotonics 2010, 茨城県つくば市、2010.6
14. Norio Murase, Ping Yang, Chunliang Li, Masanori Ando, Emitting quantum dots-silica glass nanocomposites as a new class of luminescent material, 17th International Symposium on Non Oxide and New Optical Glasses, 中国 寧波市、2010.6
15. Higuchi, H.: Imaging of single molecules in living cells and mice with nanometer precision 4th International Symposium on Nanomedicine. Okazaki, Japan. 2010.11
16. * Norio Murase, Silica-encapsulated highly emitting quantum dots and potential biomedical applications, International Conference on Frontiers in Materials Science, Chemistry & Physics, Biopolis, Singapore, 2012.1
17. Norio Murase, Silica-Shell Coated Quantum Dots: Synthesis and Characterization, 4th International Conference on Luminescence and its Application (ICLA-2012), International Conference on Luminescence and Applications 2012, Hyderabad, India, 2012.2
18. Gonda K, Hamada Y, Takeda M, and Ohuchi N. In vivo nano-imaging of cancer metastasis in tumor-bearing mice and angiogenesis in ischemic model mice. Network Medicine Global COE International Minisymposium. February 4, 2011, Sendai
19. Kon, T., Higuchi, H., Vilfan, A., Dimeric recombinant dynein motor proteins stepping along

- microtubules. Burgess, S.A. 11th HFSP Awardees Meeting Montreal, Canada, June 2011
20. Higuchi H. and M Kaya Single molecule biophysics in an in vivo and in vitro. Japan-Taiwan joint symposium. Kyoto. 2012. 2

② 口頭発表 (国内会議 54 件、国際会議 30 件)

国内会議

1. 李春亮、西川和宏、安藤昌儀、榎本博行、村瀬至生 「水溶液法による青色発光を示すタイプ II 半導体ナノ粒子の作製」 The 17th Meeting on Glasses for Photonics 日本セラミックス協会ガラス部会フォトニクス分科会、東京都江東区 (日本科学未来館)、2007. 1
2. 権田幸祐、樋口秀男「がん転移に関わる細胞運動の in vivo イメージング技術の開発」東北大学イノベーションフェア 2007 (赤坂プリンスホテル) 2007. 2
3. 町田修一(東海大). 「高齢期骨格筋幹細胞 (筋サテライト細胞) の細胞内情報伝達系の特徴」第 30 回日本基礎老化学会(札幌,) 2007. 6
4. 石道峰典, 増原光彦(大阪体育大)「筋肥大時の単一筋線維内に局在する筋核間における MyoD 及び myogenin の発現様式」第 15 回日本運動生理学会大会(筑波). 2007. 8
5. 春日規克(愛知教育大), 石道峰典(大阪体育大), 町田修二(東海大), 竹倉宏明(鹿屋体育大). 「筋損傷後の筋形成制御因子の発現様式と筋衛星細胞の動態」第 62 回日本体力医学会 (秋田大会) 2007. 9
6. 石道峰典(大阪体育大), 春日規克(愛知教育大), 増原光彦(大阪体育大) 「筋肥大時の単一筋線維内の MyoD 及び myogenin の発現様式」第 62 回日本体力医学会 (秋田大会) 2007. 9
7. 竹倉宏明, McGrath Kelly, 山下晋, 幸篤武(鹿屋体育大), 西沢富江(中京女子大), 春日規克(愛知教育大)「脱分極刺激にともなう筋細胞の T 管形態変化の可逆性と興奮収縮連関の機能発現様式」第 62 回日本体力医学会 (秋田大会) 2007. 9
8. 楊萍、安藤昌儀、村瀬至生、逆ミセル法を用いた高発光効率 CdTe ナノ粒子分散ガラスビーズの作製と粒径制御、日本セラミックス協会 2008 年年会、長岡技科大、2008 年 3 月 21 日
9. 小比類巻生、湯本正寿、渡辺賢: Qdot 融合抗体を用いた一分子追跡法による平滑筋ミオシン動態の解析. 第 50 回日本平滑筋学会. 青森県弘前市. 2008. 7
10. 春日規克(愛知教育大), 石道峰典(愛知教育大), 町田修二(東海大), 竹倉宏明(鹿屋体育大) 「骨格筋回復期の単一筋線維内における筋衛星細胞の動態」第 63 回日本体力医学会 (大分大会) 2008. 9
11. 春日規克(愛知教育大学)「筋損傷回復期の筋衛星細胞の動態」第 64 回日本体力医学会(新潟) 2009.9.19
12. 竹倉宏明(鹿屋体育大)「筋疲労が異なるタイプの骨格筋細胞内膜系の形態的特徴に及ぼす影響」第 64 回日本体力医学会(新潟) 2009. 9. 19
13. 石道峰典(愛知教育大), 春日規克(愛知教育大), 増原光彦(大阪体育大)「骨格筋再生時における connexin43 の発現様式の特徴」第 63 回日本体力医学会 (大分大会) 2008. 9
14. 町田修二(東海大), 岡本武志(早稲田大)「高齢者骨格筋の脂肪蓄積に関するメカニズム -加齢にともなう筋サテライトセル細胞の多分化能生について-」第63回日本体力医学会 (大分大会) 2008. 9
15. 権田幸祐, 渡邊朋信, 武田元博, 樋口秀男, 大内憲明 「In vivo イメージングで観えてきた癌転移の仕組み」第31回日本分子生物学会・第81回日本生化学会 合同大会 (神戸ポートアイランド) 2008. 12 (※)一般講演5831題の中から986題 (約17%) の口頭講演に選抜される (非選抜の発表はポスター講演のみ)
16. 権田幸祐、渡邊朋信、武田元博、樋口秀男、大内憲明「生体ナノ計測で解き明かすがん転移のメカニズム」ナノ学会第 7 回大会、東大、2009. 5

17. 茅元司、樋口秀男「量子ドットを用いた1分子ナノ計測によりわかってきた骨格筋ミオシンの非線形弾性と力発生へのその役割」ナノ学会第7回大会、東大、2009.5
18. 春日規克(愛知教育大), 石道峰典(愛知教育大), 町田修二(東海大), 竹倉宏明(鹿屋体育大)「損傷・回復期における筋衛星細胞の動態」第64回日本体力医学会口頭発表(新潟大会) 2009.9
19. 竹倉宏明(鹿屋体育大), 西沢富江(中京女子大), 春日規克(愛知教育大), 「筋疲労が異なるタイプの骨格筋細胞内膜系の形態的特徴に及ぼす影響」第64回日本体力医学会口頭発表(新潟大会) 2009.9
20. 村瀬至生、楊萍、安藤昌儀、ガラスコート半導体ナノ粒子が示す新規蛍光現象と作製条件依存性、応用物理学会、秋季学術講演会、富山大学、2009.9
21. 村瀬至生、李春亮、安藤昌儀、反応性相転換による水分散性InPナノ粒子の作製と蛍光特性、日本セラミックス協会 第22回秋季シンポジウム、愛媛大学、2009.9
22. 石道峰典(愛知教育大).「The Myogenesis -骨格筋の発生・分化・再生・適応の分子機構- 生体における骨格筋肥大時の筋衛星細胞動態の制御メカニズムに関して」, 第64回日本体力医学会シンポジウム発表(新潟大会) 2009.9
23. 町田修一(東海大)「老化に伴う骨格筋萎縮の分子機構の解明とその抑制策としての運動の有用性」産学官連携プロジェクト・健康医科学研究」公開シンポジウム(東京), 2009.10
24. 町田修一(東海大)「加齢性筋肉減弱症(サルコペニア)に関する分子メカニズムの解明 -組織幹細胞からのアプローチ-, 日本農芸化学 2010年度会シンポジウム, 東京, 2010.3
25. 村瀬至生、楊萍、CdTe ナノ結晶の分散数を制御した高輝度シリカ粒子の作製と評価、2010年春季 応用物理学関係連合講演会、東海大学(神奈川県平塚市)、2010.3
26. 村瀬至生、楊萍、安藤昌儀、2種の水相を用いた逆ミセル法による蛍光性ナノ結晶と磁性ナノ結晶を分散したシリカ粒子の作製、日本セラミックス協会 2010年 年会、東京農工大学(小金井市)、2010.3
27. 楊萍、安藤昌儀、村瀬至生、CdTe ナノ粒子分散高輝度発光ファイバーのゾルーゲル法による作製と形態・発光色制御、日本化学会第90春季年会、近畿大学 本部キャンパス(東大阪市)、2010.3
28. 町田修一(東海大),「加齢性筋肉減弱症(サルコペニア)に関する分子メカニズムの解明 -組織幹細胞からのアプローチ-」, 日本農芸化学 2010年度会シンポジウム, (東京,)2010.3.
29. 細川千絵、大西映里子、村瀬至生、安藤昌儀、川崎一則、田口隆久、CdSe/ZnS 量子ドット分散ガラスビーズを用いた神経細胞の発光解析、ナノ学会第8回大会、分子科学研究所 岡崎コンファレンスセンター (愛知県岡崎市)、2010.5
30. 安藤昌儀、李春亮、細川千絵、鈴木真理子、村瀬至生、川崎一則、田口隆久、InP 量子ドット分散蛍光ガラスビーズの作製と神経細胞イメージング、ナノ学会第8回大会、分子科学研究所 岡崎コンファレンスセンター (愛知県岡崎市)、2010.5
31. 町田修一(東海大)「サルコペニアの分子機構の解明と筋の可塑性の限界」, 第18回日本運動生理学会大会, (鹿児島) 2010.7
32. 村瀬至生、楊萍、安藤昌儀、鈴木真理子、細川千絵、川崎一則、加藤智樹、上垣浩一、田口隆久、疎水性量子ドットを分散した高輝度蛍光を示す微小ガラスカプセルの作製と応用、2010年秋季 第71回 応用物理学会学術講演会、長崎大学(長崎市)、2010.9
33. 細川千絵、大西映里子、村瀬至生、安藤昌儀、川崎一則、田口隆久、CdSe/ZnS 量子ドット分散ガラスビーズの神経細胞内単一粒子発光計測、第71回応用物理学会学術講演会、長崎大学(長崎市)、2010.9
34. 石道峰典(愛知教育大学)「骨格筋再生時における connexin43 の発現様式の特徴」第65回日本体力医学会口頭発表(大分) 2010,9.19
35. 春日規克(愛知教育大学)「発育初期の筋衛星細胞の動態」第65回日本体力医学会(千葉) 2010,9.17

36. 竹倉宏明(鹿屋体育大)「 Ca^{2+} チャンネル開閉に伴う骨格筋細胞内膜系の可逆的形態的」第 65 回日本体力医学会(千葉) 2010. 9. 18
37. 加藤悟, 町田修一(東海大)「筋損傷後のギプス固定が損傷部位へのマクロファージの動員に及ぼす影響」第 65 回日本体力医学会大会, (千葉) 2010. 9
38. 安藤昌儀、李春亮、楊萍、村瀬至生、細川千絵、田口隆久、蛍光試薬用量子ドット分散ガラスビーズの作製と神経細胞イメージング、電子情報通信学会 医用画像研究会、島津製作所(京都市)、2010. 11
39. 村瀬至生、楊萍、安藤昌儀、CdTe 量子ドットを分散したガラスファイバーの作製と蛍光特性、日本セラミックス協会 2011 年年会、静岡大学、2011. 3
40. 村瀬至生、楊萍、安藤昌儀、分散数を制御したガラスコート金ナノ粒子集合体の作製と光特性、日本セラミックス協会 2011 年年会、静岡大学、2011. 3
41. 村瀬至生、楊萍、安藤昌儀、ゾル-ゲル反応速度によって制御された 1 次元金ナノ粒子集合体の作製と光特性、2011 年春季 第 58 回 応用物理学関係連合講演会、神奈川工科大学、2011. 3 (学会は地震のため中止されたが発表は成立扱い)
42. 村瀬至生、楊萍、安藤昌儀、ガラスコート CdTe 量子ドットの自己組織化により形成された蛍光性ファイバー、2011 年春季 第 58 回 応用物理学関係連合講演会、神奈川工科大学、2011. 3 (学会は地震のため中止されたが発表は成立扱い)
43. 村瀬至生、楊萍、安藤昌儀、薄いシリカガラス層で覆われた高発光効率 CdSe/ZnS 量子ドットの作製、ナノ学会 第 9 回大会、北海道大学(札幌市)、2011. 6
44. 村瀬至生、楊萍、安藤昌儀、田口隆久、核形成速度制御による長波長発光 CdSe/ZnS 量子ドットの作製、2011 年(平成 23 年)秋季 第 72 回応用物理学会学術講演会、山形大学 小白川キャンパス(山形市)、2011. 8
45. 村瀬至生、楊萍、安藤昌儀、田口隆久、均一にガラス被覆した CdSe/ZnS 量子ドットの作製と蛍光特性、2011 年(平成 23 年)秋季 第 72 回応用物理学会学術講演会、山形大学 小白川キャンパス(山形市)、2011. 8
46. 細川千絵、大西映里子、工藤卓、村瀬至生、安藤昌儀、川崎一則、田口隆久、CdSe/ZnS 量子ドット分散ガラスビーズを添加した神経回路網の細胞外電位多点計測による毒性評価、2011 年(平成 23 年)秋季 第 72 回応用物理学会学術講演会、山形大学 小白川キャンパス(山形市)、2011. 8
47. 村瀬至生、楊萍、安藤昌儀、田口隆久、長波長領域で高効率発光する CdSe 系量子ドットの作製、日本セラミックス協会 第 24 回秋季シンポジウム、北海道大学 札幌キャンパス(札幌市)、2011. 9
48. 村瀬至生、楊萍、安藤昌儀、シリカガラス被覆 CdSe 系量子ドットの作製と蛍光発光効率、日本セラミックス協会 第 24 回秋季シンポジウム、北海道大学 札幌キャンパス(札幌市)、2011. 9
49. 石道峰典, 春日規克(愛知教育大学)「骨格筋における外因性 HGF 誘発性細胞移動のバイオイメージング」, 第 66 回日本体力医学会 (山口) 2011.9.16-18
50. 黒坂光寿, 町田修一(東海大)「インターロイキン 6 は JAK/STAT3/Cyclin D1 系を介して筋サテライト細胞の増殖能を調整する」第 66 回日本体力医学会 (山口) 2011. 9. 16-18
51. 菊島健児、喜多 清、樋口秀男 高輝度量子ドットを用いたマウス耳内血管の非侵襲イメージング 2011/09/16 第 49 回日本生物物理学会
52. 茅 元司、樋口秀男 蛍光イメージングとオプティカルトラップによるアクチン繊維の弾性特性計測 2011/09/18 第 49 回日本生物物理学会
53. 小林琢也、茅 元司、樋口秀男 局所的遺伝子導入を用いたマウス骨格筋構造の in vivo イメージングの開発 2011/09/18 第 49 回日本生物物理学会
54. 村瀬至生、楊萍、安藤昌儀、細川千絵、田口隆久、高輝度で高耐久性の量子ドット分散ガラスカプセルの作製と蛍光試薬応用、第 52 回ガラスおよびフォトンクス材料討論会、イーグレひめじ(姫路市)、2011. 11

国際会議

1. Kawai, M., Higuchi, H., Gonda, K., Takeda, M., and Ohuchi, N. In vivo imaging of vascular permeability using nano-objects in mice tumor. 2nd “Hot Topics in Molecular Imaging - TOPIM” meeting of the European Society for Molecular Imaging, Grenoble, France. 2008.2
2. Ohuchi, N., Takeda, M., Kawai, M., Tada, H. Sakurai, Y., Gonda, K., and Higuchi, H. Novel imaging techniques with functional nano-objects for cancer diagnosis. 2nd “Hot Topics in Molecular Imaging - TOPIM” meeting of the European Society for Molecular Imaging, Grenoble, France. 2008.2
3. Gonda, K., Takeda, M., Kawai, M., Higuchi H., and Ohuchi, N. Imaging of cancer metastasis in living tumor with quantum dots. 7th International Symposium on Nano-Biomedical Engineering,, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, 2008.10
4. Takeda M, Tada H, Kawai, M, Sakurai Y, Cong L, Gonda K, Higuchi H, Ohuchi N. Bio-imaging by functional nano-particles of nano to macro scale. The 13th International Conferencenon Biomedical Engineering, Singapore, 2008.12
5. Watanabe M, Kimura M, Taguchi M, Ishida Y, Yumoto M, Yagi N, Takemori S: Analysis of lattice like arrangement in skinned smooth muscles by using X-ray diffraction technique. Satellite symposium of the IUPS 2009. Post-Genomic Advances in the Physiology of Smooth Muscle. 愛知県名古屋市. 2009.7
6. Norio Murase, Ping Yang, Masanori Ando, Dual-Water-Phase Reverse Micelle Method to Prepare Silica Beads with Separately Impregnated Highly Photoluminescent and Magnetic Nanocrystals, 2009 MRS Fall Meeting, Boston, USA, 2009.11
7. Norio Murase, Ping Yang, Masanori Ando, Morphology- and Color-Tunable Bright Fibers with Dispersed CdTe Nanocrystals Self Assembled by Sol-Gel Reaction, 2009 MRS Fall Meeting, Boston, USA, 2009.12
8. Norio Murase, Ping Yang, Masanori Ando, Kazunori Kawasaki, Tomoki Kato, Chie Hosokawa, Takahisa Taguchi, Morphology-tunable Strongly Emitting Fibers Self-assembled from Silica-coated CdTe QDs, 3rd International Congress on Ceramics (ICC3), 大阪、2010.11
9. Norio Murase, Ping Yang, Masanori Ando, Mariko Suzuki, Chie Hosokawa, Kazunori Kawasaki, Tomoki Kato, Koichi Uegaki, Takahisa Taguchi, Size-Tunable Highly Luminescent Glass Beads Impregnated with Number-Adjusted Quantum Dots and their Application to Biological Imaging, 2010 MRS Fall Meeting, Boston, USA, 2010.11
10. Kawai, M., Higuchi, H., Gonda, K., Takeda, M., and Ohuchi, N.
In vivo imaging of vascular permeability using nano-objects in mice tumor
2nd “Hot Topics in Molecular Imaging - TOPIM” meeting of the European Society for Molecular Imaging, February 2008 Grenoble, France.
11. Ohuchi, N., Takeda, M., Kawai, M., Tada, H. Sakurai, Y., **Gonda, K.**, and Higuchi, H. Novel imaging techniques with functional nano-objects for cancer diagnosis 2nd “Hot Topics in Molecular Imaging - TOPIM” meeting of the European Society for Molecular Imaging, February 2008 Grenoble, France.
12. Gonda, K., Takeda, M., Kawai, M., Higuchi H., and Ohuchi, N. ,Imaging of cancer metastasis in living tumor with quantum dots 7th International Symposium on Nano-Biomedical Engineering,, October 2008, National Cheng Kung University, Tainan
13. Kambara, T., Yoo, J., Gonda, K., and Higuchi, H
Intracellular imaging of targeted proteins labeled with Quantum Dots
2nd International Symposium on Bio-nanosystems October 31 - November 2, 2008 Tokyo, Japan
14. Takeda M, Sakurai Y, Kobayashi Y, Cong L, Hikage M, Amari M, Ishida T, Gonda K, Ohuchi N. Breast Cancer, 15, Supplement 1, 37-37, 2008, The 26th Congress of the International Association for Breast Cancer Research, September 22-24, 2008, Kurashiki, Japan
15. Takeda M, Tada H, Kawai, M, Sakurai Y, Cong L, Gonda K, Higuchi H, Ohuchi N. Bio-imaging by functional nano-particles of nano to macro scale. The 13th International Conferencenon Biomedical Engineering, December 3-6.2008, Singapore
16. Takeda M, Gonda K, Kawai, M, Sakurai Y, Cong L, Higuchi H, Ohuchi N.

Bioimaging and dynamics of functional nano-particles.

The 2nd International Symposium on Nanomedicine, Asian Core Symposium-Nano and Biomedical Molecular Science-February 4-7, 2009, Okazaki, Japan (invited).

17. Hikage M, Takeda M, Kamei T, Kobayashi M, Gonda K, Nakano T, Sakurai Y, Kawai M, Liman C, Hamanaka Y, Kumasaka M, Satomi S, Ohuchi N. Basic examination of the fluorescent endoscopic surgery using nanoparticle tracer. The 2nd International Symposium on Nanomedicine, Asian Core Symposium-Nano and Biomedical Molecular Science-February 4-7, 2009, Okazaki, Japan (poster)
18. Hamanaka Y, **Gonda K**, Takeda M, Shiraishi K, Yokoyama M, Ohuchi N. *In vivo* real-time tracking of polymeric micelles for DDS visualization. 3rd International Symposium on Nanomedicine. November 4-6, 2009, Okazaki
19. Hamada Y, Takeda M, **Gonda K**, Hikage M, Hamanaka Y, Sato A, Ohuchi N. Single molecular imaging of the dynamics of angiogenesis factor in hemi hind limb ischemic mice. 3rd International Symposium on Nanomedicine. November 4-6, 2009, Okazaki
20. **Gonda K**, Miyashita M, Takeda M, Ohuchi N. Nano-imaging of Cancer Metastasis with a Novel Antibody-based Therapeutic Agent. Tohoku GCOE - MIT SMART Program Workshop, January 11-12, 2010, Singapore.
21. Hamanaka Y, **Gonda K**, Takeda M, Shiraishi K, Yokoyama M, Ohuchi N. *In vivo* real-time tracking of polymeric micelles for DDS visualization. 12th International Symposium of Tohoku University Global COE Programme Global Nano-BME Education and Research Network Centre, Nano-Biomedical Engineering in the East Asian-Pacific Rim Region. March 26-27, 2010, Sendai.
22. Hamada Y, Takeda M, **Gonda K**, Hikage M, Hamanaka Y, Yanbe T, Ohuchi N. *In vivo* Single molecular imaging of neogenesis vasculature in hemi hind limb ischemic mice. 12th International Symposium of Tohoku University Global COE Programme Global Nano-BME Education and Research Network Centre, Nano-Biomedical Engineering in the East Asian-Pacific Rim Region. March 26-27, 2010, Sendai
23. Hamanaka Y, **Gonda K**, Takeda M, Shiraishi K, Yokoyama M, Ohuchi N. *In vivo* real - time tracking of polymeric micelles for DDS visualization. KIST-Tohoku Joint Symposium on Nanobiomedical Engineering. August 30-31, 2010, Korea.
24. Nakagawa T, **Gonda K**, Takeda M, Kobayashi Y, Ohuchi N. Fluorescence and CT imaging of tumor-bearing mice with novel silica-coated nano-particles. KIST-Tohoku Joint Symposium on Nanobiomedical Engineering. August 30-31, 2010, Korea.
25. Nakagawa T, **Gonda K**, Takeda M, Kobayashi Y, Ohuchi N. Fluorescence and CT imaging of tumor-bearing mice with novel silica-coated nano-particles. KIST-Tohoku Joint Symposium on Nanobiomedical Engineering. August 30-31, 2010, Korea.
26. Hikage M, **Gonda K**, Takeda M, Kamei T, Kobayashi M, Kumasaka M, Niizuma N, Miyata G, Ohuchi N. Nano-imaging of sentinel lymph node with endoscopically injected quantum dots. The 7th International Sentinel Node Society Meeting. November 18-20, 2010, Yokohama.
27. Hamada Y, **Gonda K**, Takeda M, Ohuchi N. *In vivo* molecular imaging of the distribution of VEGF receptor in ischemic model mice. 4th International Symposium on Nanomedicine. November 29-December 1, 2010, Okazaki.
28. Hamanaka Y, **Gonda K**, Takeda M, Shiraishi K, Yokoyama M, Ohuchi N. *In vivo* real-time tracking of polymeric micelles for DDS visualization. 4th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering. December 15-16, 2010, Singapore.
29. Hamada Y, **Gonda K**, Takeda M, Yambe T, Ohuchi N. *In vivo* molecular imaging of vasculature in ischemic model mice. 4th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering. December 15-16, 2010, Singapore.
30. Nakagawa T, **Gonda K**, Takeda M, Kamei T, Kobayashi Y, Inose H, Morimoto H, Nozawa T, Ohuchi N. Biodistribution of novel silica-coated nano-particles for fluorescence and CT imaging in tumor-bearing mice. 4th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering. December 15-16, 2010, Singapore.

③ ポスター発表 (国内会議 38 件、国際会議 3 件)

国内会議

1. 権田幸祐、渡邊朋信、樋口秀男「量子ドットを用いた細胞膜ラフリングのイメージング」第 40 回日本発生生物学会、第 59 回日本細胞生物学会合同大会 (福岡国際会議場) 2007.5
2. 小比類巻生、渡辺賢、小濱一弘、片山豪、田中秀幸: II 型ミオシン ATPase 阻害薬 blebbistatin による相性平滑筋収縮のメカニズム. 第 49 回日本平滑筋学会. 奈良県橿原市. 2007.7
3. 芹澤隆博、大内仁、福田紀男、栗原敏、石渡信一: 単一心筋細胞における自励振動収縮の解析. 第 45 回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜 (横浜)、2007.12
4. 茅元司、樋口秀男: ミオシンフィラメント上の計測により見えてきた骨格筋ミオシン 1 分子の力学特性. 第 45 回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜 (横浜)、2007.12
5. 藤田英明、渡邊朋信、根建拓、樋口秀男、神崎展: 高度発達型培養筋細胞における GLUT4 分子動態イメージング. 第 45 回日本生物物理学会年会、パシフィコ横浜 (横浜)、2007.12
6. Kobirumaki F, Yumoto M, Watanabe M: Real-time tracking of single quantum dots conjugated with monoclonal anti-smooth muscle myosin II antibody in Guinea Pig taenia coil. 第 85 回日本生理学会大会. 東京都新宿区. 2008.3
7. 芹澤隆博 (早稲田大)、大内 仁 (慈恵医大)、福田紀男 (慈恵医大)、栗原 敏 (慈恵医大)、石渡信一 (早稲田大) 「量子ドットを用いたラット除膜心筋細胞のサルコメア振動観察」 第 85 回日本生理学会大会、東京、2008.3.
8. 芹澤隆博、大内仁、福田紀男、栗原敏、石渡信一: 量子ドットを用いたラット除膜心筋細胞のサルコメア振動観察. 第 85 回日本生理学会、京王プラザホテル (東京)、2008.3
9. 権田幸祐、渡邊朋信、武田元博、大内憲明、樋口秀男「量子ドットを用いた腫瘍細胞の膜伸縮運動の in vivo イメージング」第 6 回ナノ学会 (九州大学) 2008.5
10. 細川 千絵, 安藤 昌儀, 工藤 卓, 清原 藍, 田口 隆久, 「量子ドット分散ガラスビーズを用いた神経細胞イメージング」, 第 69 回応用物理学会学術講演会、中部大学、名古屋市、2008.9
11. Yoo, J., Kambara, T., Gonda, K., and Higuchi, H. Intracellular imaging of targeted proteins labeled with quantum dots. The 46th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan. Fukuoka, Japan. 2008.12
12. Watanabe M, Tokuo H, Gonda K, Higuchi H and Ikebe M.: Interaction between myosin-X and integrin- β acts as a crampon during filopodia protrusion. The 46th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan. Fukuoka, Japan. 2008.12
13. 芹澤隆博、大内仁、福田紀男、栗原敏、石渡信一: 量子ドットを用いたラット除膜心筋細胞におけるサルコメア振動の顕微解析. 第 46 回日本生物物理学会、福岡国際会議場 (福岡)、2008.12.
14. 今村淳治、鈴木康弘、Chandra Nath Roy、Promjunyakul Warunya、権田幸祐、樋口秀男、服部俊夫 「HIV-1-Tat-PTD が multivalent であることが表面結合とマクロファージ活性に不可欠である」 第 31 回日本分子生物学会・第 81 回日本生化学会 合同大会 (神戸ポートアイランド) 2008.12
15. 石渡信一、大瀧昌子、佐藤勝彦、島本勇太、河井聖太郎、芹澤隆博、福田紀男、栗原敏、山根光智、Cris G dos Remedios: SPOC 研究の現状と今後. 2009 年生体運動研究合同班会議、東京大学 (東京)、2009.1
16. 下澤東吾、廣田ゆき、澤本和延、樋口秀男「マウス側脳室繊毛のナノメートル運動解析」ナノ学会第 7 回大会、東大、2009.5
17. 権田幸祐、武田元博、樋口秀男、大内憲明 「転移性がん細胞の膜ダイナミックスの in vivo イメージング」第 68 回日本癌学会学術総会、横浜、2009.10
18. 安藤昌儀、細川千絵、鈴木真理子、田口隆久「ガラスコート InP 量子ドットを用いた

- 神経細胞の蛍光イメージング」 第 70 回応用物理学会学術講演会、富山大学、富山市、2009. 9
19. 権田幸祐, 渡邊朋信, 武田元博, 樋口秀男, 大内憲明 「転移性がん細胞の膜ダイナミックスの in vivo イメージング」 第 68 回 日本癌学会学術総会 (パシフィコ横浜) 2009. 10
 20. 黒坂光寿, 町田修一(東海大)「インターロイキン 6 が筋サテライト細胞の増殖能に及ぼす影響とその分子機序の解明」 第 65 回日本体力医学会大会(千葉) 2010. 9
 21. 新谷正嶺 (早稲田大)、山根光智 (早稲田大)、大山廣太郎 (早稲田大)、栗原 敏 (慈恵医大)、石渡信一 (早稲田大)、福田紀男 (慈恵医大) 「幼弱心筋細胞における筋収縮自励振動現象 (SPOC) の顕微解析」 第 48 回日本生物物理学会 仙台 2010. 9.
 22. 安藤昌儀、楊萍、田口隆久、村瀬至生、発光波長可変で発光スペクトル幅の狭い CdSe 系量子ドットの合成、ナノ学会第 9 回大会、北海道大学 札幌キャンパス (札幌市)、2011. 6
 23. 細川千絵、鈴木真理子、工藤卓、村瀬至生、安藤昌儀、川崎一則、田口隆久、CdSe/ZnS 量子ドット分散ガラスビーズを添加した神経回路網の機能解析、ナノ学会第 9 回大会、北海道大学 札幌キャンパス (札幌市)、2011. 6
 24. 福田紀男 (慈恵医大)、芹澤隆博 (早稲田大)、照井貴子 (慈恵医大)、下澤東吾 (理研 CDB)、小比類巻生 (慈恵医大)、影本達也 (早稲田大)、石渡信一 (早稲田大)、栗原 敏 (慈恵医大) 「量子ドットを利用した心筋の拍動解析」 ナノ学会第 9 回大会、札幌、2011. 6.
 25. 小比類巻生 (慈恵医大)、照井貴子 (慈恵医大)、水野紅理 (早稲田大)、影本達也 (早稲田大)、下澤東吾 (理研 CDB)、石渡信一 (早稲田大)、栗原 敏 (慈恵医大)、福田紀男 (慈恵医大) 「 α -Actinin-GFP を用いたアダルト心筋細胞のサルコメア長計測」 ナノ学会第 9 回大会、札幌、2011. 6
 26. 神原丈敏、谷 芳明、島 知弘、樋口秀男 ナノ粒子を用いた組換えヒト細胞質ダイニンの力・変位測定 ナノ学会第 9 回大会 2011 年 6 月 2 日
 27. 小林琢也、茅 元司、樋口秀男局所的遺伝子導入を用いたマウス骨格筋構造の in vivo イメージングの開発 ナノ学会第 9 回大会 2011 年 6 月 2 日
 28. 菊島健児、喜多 清、樋口秀男 高輝度量子ドットを用いたマウス耳内血管の非侵襲イメージング ナノ学会第 9 回大会 2011 年 6 月 3 日
 29. 幸篤武, 春日規克(愛知教育大学) 「加齢に伴う骨髄脂肪細胞の分布様式並びに形態の変化」第 66 回日本体力医学会 (山口) 2011. 9. 16-18
 30. 西沢 富江, 幸篤武, 鈴木英樹, 春日規克(愛知教育大学) 不活動が神経栄養因子、神経成長因子、ミオシン重鎖 mRNA 発現量および神経筋接合部形態に及ぼす影響」第 66 回日本体力医学会 (山口) 2011. 9. 16-1
 31. 黒坂光寿, 町田修一(東海大学)インターロイキン 6 は JAK/STAT3/Cyclin D1 系を介して筋サテライト細胞の増殖能を調整する」第 66 回日本体力医学会 (山口) 2011. 9. 16-18
 32. 黒坂光寿, 町田修一(東海大)「インターロイキン 6 が筋サテライト細胞の増殖能に及ぼす影響とその分子機序の解明」 第 65 回日本体力医学会大会(千葉) 2010.9
 33. 幸篤武, 春日規克(愛知教育大学) 「加齢に伴う骨髄脂肪細胞の分布様式並びに形態の変化」第 66 回日本体力医学会 (山口) 2011. 9. 16-18
 34. 西沢 富江, 幸篤武, 鈴木英樹, 春日規克(愛知教育大学) 不活動が神経栄養因子、神経成長因子、ミオシン重鎖 mRNA 発現量および神経筋接合部形態に及ぼす影響」第 66 回日本体力医学会 (山口) 2011.9.16-18
 35. 黒坂光寿, 町田修一(東海大学)インターロイキン 6 は JAK/STAT3/Cyclin D1 系を介して筋サテライト細胞の増殖能を調整する」第 66 回日本体力医学会 (山口) 2011.9.16-18
 36. 安藤昌儀、楊萍、村瀬至生、田口隆久、CdSe コアをもつ緑色から深赤色まで波長可変な発光スペクトル幅の狭い量子ドットの合成、第 52 回ガラスおよびフォトニクス材

- 料討論会、イーグレひめじ（姫路市）、2011.11
37. 村瀬至生、安藤昌儀、細川千絵、川崎一則、田口隆久、CdSe 系量子ドット分散ガラスカプセル蛍光体の作製と毒性評価、CREST 公開シンポジウム「新しいで計測で生命に迫る」、東京ガーデンパレス（お茶の水）、2011.12
 38. 村瀬至生、安藤昌儀、細川千絵、川崎一則、田口隆久、蛍光試薬用 CdSe 系量子ドット分散高輝度ガラスカプセルの作製、産業技術総合研究所 健康工学研究部門 研究発表会、産業技術総合研究所 関西センター（池田市）、2012.2

国際会議

1. Kambara, T., Yoo, J., Gonda, K., and Higuchi, H. Intracellular imaging of targeted proteins labeled with Quantum Dots. 2nd International Symposium on Bio-nanosystems. Tokyo, Japan, 2008.10
2. Kobirumaki F, Watanabe M, Yumoto M: Real-time tracking of single quantum dots conjugated with monoclonal anti-smooth muscle myosin II antibody in guinea pig taenia cecum. The 36 th Congress of the International Union of Physiological Sciences. 京都市. 2009.7
3. Watanabe M, Ishida Y, Yumoto M, Yagi N, Kimura M, Yamaguchi M, Takemori S: An X-ray diffraction study during contraction-relaxation cycles of the skinned smooth muscle of the guinea pig taenia cecum. The 36 th Congress of the International Union of Physiological Sciences. 京都市. 2009.7

(4) 知財出願

①国内出願（11 件）

1. 権田幸祐、樋口秀男 出願番号:2008-083588「がん細胞運動およびがん細胞浸潤抑制剤」2008 年 3 月 27 日
2. ゴルーゲル法によって作製した半導体ナノ粒子分散蛍光性微粒子、村瀬至生、楊萍、安藤昌儀、産業技術総合研究所、2010 年 12 月 17 日出願、
3. **権田幸祐**、樋口秀男、「がん細胞運動およびがん細胞浸潤抑制剤」、特願 2008-083588、国立大学法人東北大学（2008 年 3 月 27 日）
4. 日景允、**権田幸祐**、武田元博、亀井尚、大内憲明、郷田秀樹、中野寧、「輸入リンパ管流入部検出方法及び特定細胞同定方法」、特願 2009-152781、国立大学法人東北大学 & コニカミノルタエムジー株式会社（2009 年 6 月 26 日）
5. 発明者:樋口秀男、下澤東吾 特願 2010-124566 共焦点顕微鏡画像システム」 出願日:2010 年 5 月 31 日

②海外出願（7 件）

6. ゴルーゲル法によって作製した半導体ナノ粒子分散蛍光性微粒子、村瀬至生、楊萍、安藤昌儀、産業技術総合研究所、2010 年 12 月 17 日出願 PCT/JP2010/072777

(5)受賞・報道等

①受賞

1. 第 30 回日本基礎老化学会奨励賞 受賞(2007 年 6 月)、町田修一「高齢期骨格筋幹細胞（筋サテライト細胞）の細胞内情報伝達系の特徴」
2. 日本運動生理学会第 10 回奨励賞 受賞(2009 年 7 月) **石道峰典** “Time course changes of the expression of IGF-I, phosphorylated Akt and phosphorylated mTOR in myofibers of the early stage of functionally overloaded skeletal muscle.
3. 計測自動制御学会 生体・生理工学部会 研究奨励賞 受賞(2011 年 9 月)、細川千絵「Optical Perturbation of Neuronal Network by a Focused Laser Beam」
4. Hikage M, Takeda M, **Gonda K**, Kamei T, Kobayashi M, Kumasaka M, Watanabe M, Miyata

- G, Ohuchi N. Fluorescent sentinel lymph node biopsy under endoscopic surgery using nano-objects "The Best Poster Award". 3rd International Symposium on Nanomedicine. 2009年11月4日、岡崎コンファレンスセンター
5. 権田幸祐。 *In vivo* ナノイメージング法を用いた抗がん剤の開発。コニカミノルタ画像科学奨励賞。コニカミノルタ画像科学振興財団，2010年3月1日，コニカミノルタホールディングス株式会社
 6. Hamada Y, Takeda M, Gonda K, Hikage M, Hamanaka Y, Yanbe T, Ohuchi N. *In vivo* real-time tracking of polymeric micelles for DDS visualization. "Poster Presentation Award". 12th International Symposium of Tohoku University Global COE Programme Global Nano-BME Education and Research Network Centre, Nano-Biomedical Engineering in the East Asian-Pacific Rim Region. March 26-27, 2010, Sendai.
 7. 日景允, 権田幸祐, 武田元博, 亀井 尚, 小林正樹, 熊坂増高, 濱中洋平, 濱田 庸, 中川智彦, 宮田 剛, 大内憲明。量子ドットを用いたリンパネットワークの微細構造イメージング。若手優秀発表賞。ナノ学会第8回大会，2010年5月13-15日，岡崎
 8. Hamada Y, Gonda K, Takeda M, Ohuchi N. *In vivo* molecular imaging of the distribution of VEGF receptor in ischemic model mice. "The Best Poster Award". 4th International Symposium on Nanomedicine. November 30, 2010, Okazaki.
 9. Hamada Y, Gonda K, Takeda M, Yambe T, Ohuchi N. *In vivo* molecular imaging of vasculature in ischemic model mice. "Poster Presentation Award". 4th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-biomedical Engineering. December15-16, 2010, Singapore.
 10. 濱田庸, 権田幸祐, 武田元博, 山家智之, 佐藤成, 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。ナノ学会若手優秀発表賞。第9回大会，2011年6月23-4日，札幌

②マスコミ(新聞・TV等)報道

1. 樋口、渡辺 河北新報「動き立体的に観測」2007.6.4.
2. 樋口、渡辺 NIKKEI NET「がん細胞内抗がん剤の運動をナノメートル精度でとらえた」2007.5.31.
3. 樋口、渡辺 科学新聞「抗がん剤の到達過程ナノレベルでの観察に成功」2007.2.16.
4. 樋口、渡辺 日経産業新聞「抗がん剤の移動追跡 蛍光微粒子使い動画撮影」2007.2.9.
5. 樋口、渡辺 河北新報「抗がん剤 動き把握 分子レベル画像化」2007.2.8.
6. 樋口、渡辺 読売新聞「抗がん剤 細胞内移動の様子とらえた」2007.2.6.
7. 樋口、渡辺 NIKKEI NET「東北大学、がん腫瘍まで抗がん剤が運搬される様子をナノメーターレベルで観察に成功」2007.2.5.
8. 樋口、伊豆新聞「東大大学院教授に就任 世界最高精度で分子の挙動観察」2008.6.25.
9. 細川千絵 毎日新聞 「理系白書09 挑戦の時 第3回」2009年2月1日
10. 権田、樋口、NHK テレビニュース(全国版) 朝5時、6時、7時台のニュース(計3回)2010.1.19
11. 権田、樋口、NHK テレビニュース(仙台放送局) 朝5時、6時、7時台、夜6時、8 時台のニュース(計6回)
12. 権田、樋口、NHK BS テレビニュース 朝9 時台のニュース等(1回以上) 2010.1.19
13. 権田、樋口、NHK 第1放送 ラジオニュース 2010.1.19
14. 権田、樋口 読売新聞(全国版) 「がん細胞転移、動画の撮影装置開発」2010.1.19
15. 権田、樋口、河北新報 「がん転移『足』くっきり 東北大グループ解析装置開発」2010.1.19
16. 権田、樋口、日本経済新聞(全国版) 「がん転移の様子マウス使い観察」2010.1.19
17. 権田、樋口、日刊工業新聞 「東北大など、ナノレベルの解析装置開発 生体内がん転移を可視化」2010.1.19
18. 権田、樋口、静岡新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」2010.1.19

19. 権田、樋口、徳島新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
20. 権田、樋口、福井新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
21. 権田、樋口、新潟新聞 「がん細胞の流動化現象発見」 2010. 1. 19
22. 権田、樋口、京都新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
23. 権田、樋口、長崎新聞 「がん細胞の流動化現象発見」 2010. 1. 19
24. 権田、樋口、大阪日日新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
25. 権田、樋口、中日新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
26. 権田、樋口、山梨日日新聞 「がん細胞の流動化現象発見」 2010. 1. 19
27. 権田、樋口、東京新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
28. 権田、樋口、西日本新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
29. 権田、樋口、四国新聞 「がん細胞の流動化現象発見」 2010. 1. 19
30. 権田、樋口、山形新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
31. 権田、樋口、茨城新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
32. 権田、樋口、神戸新聞 「がん細胞の流動化現象発見」 2010. 1. 19
33. 権田、樋口、岐阜新聞 Web 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
34. 権田、樋口、福島民報 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
35. 権田、樋口、北日本新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
36. 権田、樋口、佐賀新聞 「がん細胞の流動化現象発見」 2010. 1. 19
37. 権田、樋口、下野新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
38. 権田、樋口、中国新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
39. 権田、樋口、熊本日新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
40. 権田、樋口、神奈川新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」
41. 権田、樋口、岩手日報 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」
42. 権田、樋口、山陽新聞 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
43. 権田、樋口、山陰中央新報 「がん細胞の流動化現象発見 転移を効率的に進行か」 2010. 1. 19
44. 権田、樋口 伊豆新聞 2010. 2. 13
45. 権田、樋口 東日本放送。東北大学の新世紀 ナノスケールでがんに迫る！2010年6月7日
46. 権田、樋口 BS朝日。東北大学の新世紀 ナノスケールでがんに迫る！2010年6月11日
47. 権田、樋口 CNNj。東北大学の新世紀 ナノスケールでがんに迫る！2010年6月9日・2010年6月12日
48. 権田、樋口 フジテレビ ニュース JAPAN 「がん医療の現場 vol.3 乳がんの再発リスクと闘う。」2011年7月7日

(6) 成果展開事例

①実用化に向けての展開

「地域イノベーション創出研究開発事業」に採択され、現在実施中。課題名「耐環境性高輝度量子ドットによるレジオネラ菌イムノクロマト開発」(H22～24)

②社会還元的な展開活動

得られた成果について、全国の高校生を対象とした体験合宿プログラム サマーサイエンスキャンプ「作って・観て・光らそう！不思議なナノテクノロジーの世界」での実演に用いられた。(2011年7月)

§ 6 研究期間中の主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2007.10.27	物理学公開講座	東大	100 名	中高一般のかたにイメージングをわかりやすく説明した。
07. 12. 6	日本医師会シンポジウム	東京	300 名	医師と医療関係者に対する、in vivo イメージングの基礎的な講演
平成 22 年 7 月 29 日 (木)	平成 22 年度産業技術総合研究所 関西センター一般公開	産総研関西センター尼崎事業所 (尼崎市)	300 人	小学生、中学生から一般市民を対象として、科学の不思議や楽しさを紹介し興味を持ってもらうこと、並びに地域住民へ産総研の業務を理解してもらう。
2010.5.13-15	ナノ学会にて、樋口チームの発表会	岡崎市	10名	4年間の成果発表会
2011. 6. 2-4	ナノ学会にて、樋口チームの発表会	札幌	15名	5年間の成果発表会

§ 7 結び

樋口 日本に根付いた、1 分子生物学を個体まで広げることができた世界最初の研究ができた。今後はこの研究をみんながわかる形で表現する必要があるだろう。これまでの個体を扱う研究者の多くは定量的解析が苦手であり、生物物理学が未開拓の分野である。従って、in vivo 1 分子イメージングを起爆剤として、今後定量化を急速に広げることが分野の発展につながるだろう。

田口 複数の量子ドットをナノサイズのガラスビーズに封入するという独自技術を用いて、生体内での分子動態解析に適した高輝度・長波長ガラスビーズの観察に取り組んだ。様々な調整法を發明し、要件を満たすガラスビーズ開発に成功したが、耐久性に若干の難があるため、実用化へはもう一歩のところに残っている点は残念である。今後は、製品化に向けた一層の改良に努めたい。本プロジェクトで開発したガラスビーズは、分子の生体内観察のみならず、医療・診断機器、さらには太陽電池への応用も期待されており、より広い分野において本プロジェクトの成果が活用されるように研究開発を進めたい。

春日 Qdot の細胞内導入が達成されることを見越した実験計画であったが、幸いにも骨格筋膜上(基底膜下)にある筋衛星細胞に着目することで in vivo imaging に成功できた。Qdot の細胞内導入のゆめが叶えば、さらに骨格筋の可塑性を支える生命現象を格段にイメージングできると考えられた。