

機関番号：11301  
 研究種目：基盤研究(C)  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20591432  
 研究課題名(和文) 認知症早期診断のためのアミロイド・タウイメージングプローブの創出  
 研究課題名(英文) Development of amyloid and tau imaging probes for early diagnosis of dementia  
 研究代表者  
 岡村 信行 (OKAMURA NOBUYUKI)  
 東北大学・大学院医学系研究科・准教授  
 研究者番号：40361076

研究成果の概要(和文)：脳内に沈着したアミロイドβ蛋白、タウ蛋白を可視化できれば、アルツハイマー病の病態理解を一層深めることができる。アミロイドβ蛋白を可視化するプローブは既に存在するが、タウ蛋白を可視化するプローブは実用化されていない。研究代表者らはタウイメージング用 PET プローブの候補化合物として、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$  と  $[^{11}\text{C}]\text{THK-951}$  の2化合物を開発した。両化合物はタウ蛋白への高い結合親和性・選択性と高い脳血液関門透過性を示した。

研究成果の概要(英文)：Noninvasive visualization of amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) and tau deposits in the living brain will contribute to a better understanding of the pathophysiology of Alzheimer's disease (AD). Although in vivo A $\beta$  imaging probes for positron emission tomography (PET) are currently available, in vivo tau imaging agent is still unavailable for clinical study. As candidate probes for PET tau imaging, we developed novel compounds named  $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$  and  $[^{11}\text{C}]\text{THK-951}$ . These two compounds showed high binding affinity and specificity to tau protein and high brain-blood barrier permeability.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：放射線医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：認知症・神経科学・放射線・脳神経疾患・老化

#### 1. 研究開始当初の背景

認知症の最大の原因疾患であるアルツハイマー病の患者数は、我が国では約110万人、米国では約500万人と推定されている。患者数の減少を目指すには早期診断法および治

療法の確立が重要となる。アルツハイマー病の進行を完全に抑止する根本的治療薬が実用化されれば、アルツハイマー病の予防的治療への期待が大きく膨らむ。しかしながら現時点では、臨床症候を全く認めない無症候の

高齢者の中から、将来アルツハイマー病を発症する可能性の高い発症予備群の症例を見つけ出すことは困難である。

アルツハイマー病の神経病理学的特徴は、アミロイドβ蛋白 (Aβ) の凝集物である老人斑と、タウの凝集物である神経原線維変化の脳内への蓄積である。これらの病理変化は、臨床症状の出現よりも数十年先行するといわれている。上記病理像を描出する複数のPETプローブが既に実用化されており、老人斑のみを検出するプローブ (PIB、BF-227) と老人斑・神経原線維変化の両者を検出するプローブ (FDDNP) に二分される。これまでの研究で、老人斑のみを検出するプローブがアルツハイマー病早期診断に有用であることは確認しているが、本検査の普及をめざすにはプローブの<sup>18</sup>F標識化が必要である。一方、神経原線維変化を単独で検出するPETプローブは未だ存在しない。もし老人斑・神経原線維変化の両者をそれぞれ独立して検出することができれば、アルツハイマー病の診断精度がさらに向上し、病態をより正確に把握することが可能となる。さらにはアルツハイマー病の発症予知が可能となり、予防的治療介入と連動することで、アルツハイマー病患者数の減少も期待できる。また、老人斑と神経原線維変化の蓄積量を独立して定量化できれば、Aβやタウ蛋白を標的とした新しいアルツハイマー病治療薬の薬効評価を正確に行うことができ、臨床症状の観察評価に依存した現在の薬効評価法に変革をもたらす、新薬の開発をサポートすることにも繋がる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、アルツハイマー病患者の脳内に蓄積したタウ蛋白を検出する新たな分子イメージングプローブを創出することである。これにより、認知症の画期的な早期診断法および薬効評価法を開発することを最終目的とする。プローブ候補化合物として、キノリン誘導体の2化合物 (THK-523、THK-951) を開発し、その結合特性やマウスへの静注投与後の体内動態を評価した。

## 3. 研究の方法

### (1) 化合物による病理染色像の観察

THK-523 および THK-951 (図1) を 50%EtOH に溶解し、100 μM の溶液を作成した。これらの溶液をアルツハイマー病海馬脳切片 (6 μm 厚) に滴下し、遮光下で 10 分間反応させた。PBS に 2 分間浸漬後、B-2A フィルターを用いて蛍光顕微鏡 (Nikon, Eclipse 80i) で鏡検した。

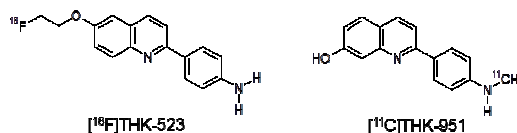


図1 <sup>18</sup>F]THK-523、<sup>11</sup>C]THK-951 の化学構造式

### (2) オートラジオグラフィ実験

<sup>18</sup>F]THK-523、<sup>11</sup>C]THK-951 および <sup>11</sup>C]BF-227 を AD 海馬脳切片に滴下し、室温で 10 分間反応させた。その後、蒸留水に 2 分間浸漬し、続いて 50% EtOH 内で 2 分間軽く振盪、その後再び蒸留水に 2 分間浸漬した後、切片を乾燥させた。その後、切片をイメージングプレートにコンタクトして一晩静置し、翌日 BAS5000 (富士フイルム) にて画像の読み取りを行った。さらに連続切片を抗 Aβ 抗体 (6F3D)、抗タウ抗体 (AT8) を用いて免疫染色し、老人斑および神経原線維変化の分布を確認した。

### (3) Aβ、タウ蛋白との結合親和性の検討

<sup>18</sup>F]THK-523 の Aβ、タウ蛋白との結合親和性を評価する目的で、合成 Aβ 1-42 線維、および K18 (KΔ280)-tau 線維との結合飽和試験を行った。Aβ 1-42 線維は、Aβ 1-42 溶液を 37°C で 3 日間、1200rpm でインキュベートして作成した。またタウ線維は、10 μM の mutant tau (K18 (KΔ280)) を 37°C で 3 日間、1200rpm でインキュベートして作成した。

### (4) 脳血液関門透過性の評価

<sup>18</sup>F]THK-523、<sup>11</sup>C]THK-951 を ICR マウスの尾静脈より静脈内投与し、投与後の脳組織濃度を、組織 1g 当たりの投与量に対する集積率 (%ID/g) で算出した。

### (5) タウトランスジェニックマウスに対する In vivo 投与実験

タウトランスジェニック (Tg) マウス (rTg (TauP301L) 4510, n=8) および野生型 (Wt) マウス (n=7) に <sup>18</sup>F]THK-523 を尾静脈より投与し、小動物用 PET スキャナー (Philips Mosaic microPET) で撮像を行った。投与後 30 分後の局所放射能濃度を Tg マウスと Wt マウスで比較した。

## 4. 研究成果

### (1) 化合物による病理染色像の観察

THK-523、THK-951 の結合性を蛍光顕微鏡下で評価した。その結果、両化合物は AD 脳切片において神経原線維変化、ニューロピルスレットを明瞭に染色した。老人斑との結合像も観察されたが、蛍光強度はタウ病変に比べ

て相対的に微弱であった (図 2)。

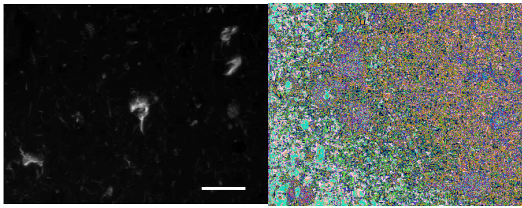


図2 THK-523 (A)、THK-951 (B) によるアルツハイマー病脳切片の染色像 (Bar = 30  $\mu$ m)

## (2) オートラジオグラフィー実験

次に AD 海馬脳切片を用いて、 $^{18}\text{F}$ THK-523、 $^{11}\text{C}$ THK-951 およびアミロイド  $\beta$  蛋白を検出するプローブである  $^{11}\text{C}$ BF-227 を用いて、これらの化合物の老人斑、神経原線維変化との結合性をオートラジオグラフィーにて比較した。海馬 CA1 領域および嗅内皮質において  $^{18}\text{F}$ THK-523、 $^{11}\text{C}$ THK-951 の集積が観察された。 $^{18}\text{F}$ THK-523、 $^{11}\text{C}$ THK-951 の集積を認めた部位では、タウ免疫染色陽性の神経原線維変化、ニューロピルスレッドの沈着が確認されたが、同部位の老人斑の沈着は比較的軽微であった。一方、 $^{11}\text{C}$ BF-227 の集積は老人斑の沈着部位で顕著であった (図 3)。

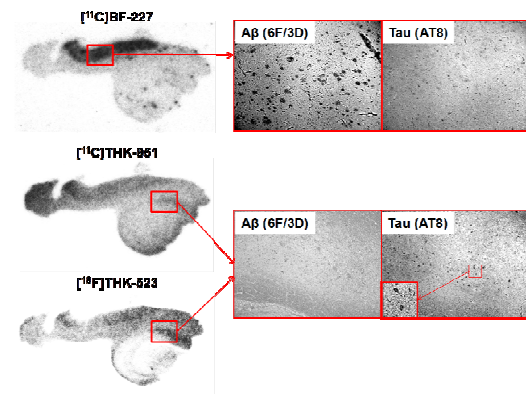


図3  $^{11}\text{C}$ BF-227、 $^{11}\text{C}$ THK-951、 $^{18}\text{F}$ THK-523 によるオートラジオグラフィー像とアミロイド  $\beta$  蛋白 ( $\text{A}\beta$ )、タウ蛋白 (Tau) 免疫染色との対比

## (3) $\text{A}\beta$ 、タウ蛋白との結合親和性の検討

$^{18}\text{F}$ THK-523 のタウ蛋白への結合選択性を評価する目的で、 $\text{A}\beta$  線維、タウ蛋白線維との結合親和性を測定した。K18 $\Delta$ 280-tau fibril に対する  $^{18}\text{F}$ THK-523 の Kd 値は 1.67 nM と、 $\text{A}\beta$ 1-42 fibril (Kd: 20.68 nM) よりも高い結合親和性を示した。

## (4) 脳血液関門透過性の評価

$^{18}\text{F}$ THK-523、 $^{11}\text{C}$ THK-951 の脳血液関門透過性と正常脳組織からのクリアランスを ICR

マウスで比較した (図 4)。投与 2 分後の脳集積量は、 $^{18}\text{F}$ THK-523 ( $2.72 \pm 0.31$  %ID/g) よりも  $^{11}\text{C}$ THK-951 ( $3.23 \pm 0.27$  %ID/g) の方が上回った。一方、投与 60 分後の脳集積量は、 $^{18}\text{F}$ THK-523 ( $1.46 \pm 0.05$  %ID/g) よりも  $^{11}\text{C}$ THK-951 ( $0.11 \pm 0.01$  %ID/g) の方が大幅に低く、 $^{11}\text{C}$ THK-951 の方が正常脳組織からのクリアランスに優れていると考えられた (図 4)。

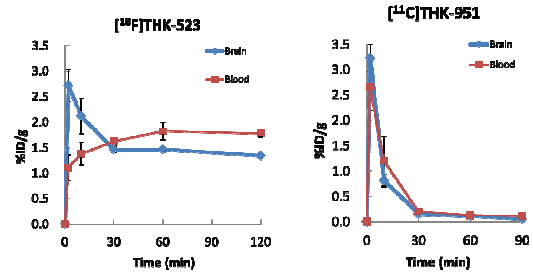


図4 ICRマウスにおける  $^{18}\text{F}$ THK-523、 $^{11}\text{C}$ THK-951 静脈内投与後の脳 (青)、血液 (赤) 集積量の経時変化

## (5) タウトランスジェニックマウスに対する In vivo 投与実験

最後に、 $^{18}\text{F}$ THK-523 の in vivo でのタウ蛋白との結合能力を評価するため、タウ Tg マウスおよび Wt マウスに  $^{18}\text{F}$ THK-523 を投与し、PET スキャンを実施した。その結果、投与 30 分後の段階で、Tg マウスの脳において  $^{18}\text{F}$ THK-523 のより高い集積が確認された (図 5)。

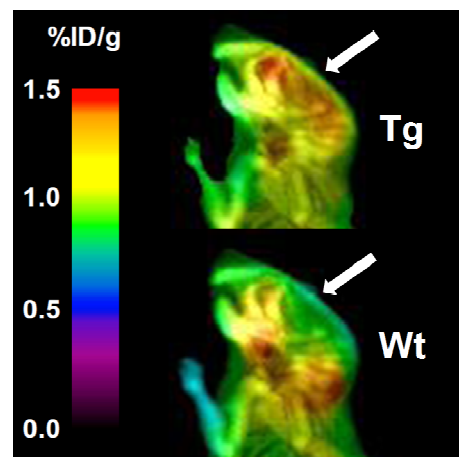


図5 タウトランスジェニック (Tg)、野生型 (Wt) マウスへの  $^{18}\text{F}$ THK-523 静脈内投与後の PET 画像

$^{18}\text{F}$ THK-523 はタウ蛋白線維に対する十分な結合親和性を有しており、AD 患者脳における神経原線維変化に対しても同様の結合親和性を有するものと考えられる。またタウ Tg マウスにおける in vivo 実験から、本プロー

ブは生体脳におけるタウ蛋白を非侵襲的に検出する能力も持つことが確認された。

最適化プローブである<sup>[11C]</sup>THK-951は、<sup>[18F]</sup>THK-523よりも脳移行性および正常脳組織からのクリアランスに優れており、生体用プローブとして、より有望と思われた。同化合物は神経原線維変化に対する結合選択性も有しており、BF-227などの従来のアミロイドイメージングプローブとは異なる結合特性を有することが示唆された。今後のさらなる最適化と臨床応用が期待される。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 20 件)

- ① Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, Mulligan RS, Connor A, McLean CA, Cao D, Rigopoulos A, O' Keefe G, Gong S, Adlard PA, Barnham KJ, Rowe CC, Masters CL, Kudo Y, Cappai R, Yanai K, Villemagne VL. <sup>[18F]</sup>-THK523, a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain* 2011; 134: 1089-1100. 査読有
- ② Okamura N, Shiga Y, Furumoto S, Tashiro M, Tsuboi Y, Furukawa K, Yanai K, Iwata R, Arai H, Kudo Y, Itoyama Y, Doh-ura K. In vivo detection of prion amyloid plaques using <sup>[11C]</sup>BF-227 PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, 2010; 37: 934-941. 査読有
- ③ Okamura N, Villemagne VL, Drago J, Pejoska S, Dhamija RK, Mulligan RS, Ellis JR, Ackermann U, O' Keefe G, Jones G, Hughes A, Kung HF, Pontecorvo MJ, Skovronsky D, Rowe CC. In vivo measurement of vesicular monoamine transporter type 2 density in Parkinson's disease with <sup>18F</sup>-AV-133. *J Nucl Med.*, 2010; 51: 223-228. 査読有
- ④ Shao H, Okamura N, Sugi K, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Iwata R, Matsuda H, Kudo Y, Arai H, Fukuda H, Yanai K. Voxel-based analysis of amyloid PET probe <sup>[11C]</sup>BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30:101-111. 査読有
- ⑤ Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y. In vivo visualization of  $\alpha$ -synuclein deposition by <sup>[11C]</sup>-BF-227 PET in multiple system atrophy. *Brain* 2010;133:1772-1778. 査読有
- ⑥ Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Waragai M, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: Comparison to FDG-PET. *J Neurol.* 2010;257:721-727. 査読有
- ⑦ Arai H, Okamura N, Furukawa K, Kudo Y. Geriatric medicine, Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative and biomarker development. *Tohoku J Exp Med.*, 2010; 221: 87-95. 査読有
- ⑧ Zhang D, Tashiro M, Shibuya K, Okamura N, Funaki Y, Yoshikawa T, Kato M, Yanai K. Next-day residual sedative effect after nighttime administration of an over-the-counter antihistamine sleep aid, diphenhydramine, measured by positron emission tomography. *J Clin Psychopharmacol.* 2010; 30: 694-701. 査読有
- ⑨ Xu A, Sakurai E, Kuramasu A, Zhang J, Li J, Okamura N, Zhang D, Yoshikawa T, Watanabe T, Yanai K. Roles of hypothalamic subgroup histamine and orexin neurons on behavioral responses to sleep deprivation induced by the treadmill method in adolescent rats. *J Pharmacol Sci.* 2010; 114: 444-453. 査読有
- ⑩ Okamura N, Yanai K. Florbetapir (<sup>18F</sup>), a PET imaging agent that binds to amyloid plaques for detection of Alzheimer's disease. *IDrugs* 2010;13:890-899. 査読有
- ⑪ Okamura N, Fodero-Tavoletti MT, Kudo Y, Rowe CC, Furumoto S, Arai H, Masters CL, Yanai K, Villemagne VL. Advances in molecular imaging for the diagnosis of dementia. *Expert Opin. Med. Diagn.* 2009; 3: 705-716. 査読有
- ⑫ Waragai M, Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Funaki Y, Kato M, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Comparison study of amyloid PET and voxel-based morphometry analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 2009; 285: 100-108. 査読有
- ⑬ Okuda T, Zhang D, Shao H, Okamura N, Takino N, Iwamura T, Sakurai E,

- Yoshikawa T, Yanai K. Methamphetamine- and 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced behavioral changes in histamine H3-receptor knockout mice. *J Pharmacol Sci.* 2009; 111: 167-174. 査読有
- ⑭ Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Okamura N, Furumoto S, Rowe CC, Kudo Y, Masters CL, Cappai R, Yanai K, Villemagne VL. In vitro characterisation of BF227 binding to alpha-synuclein/Lewy bodies. *Eur J Pharmacol.* 2009; 617: 54-58. 査読有
- ⑮ Hiraoka K, Okamura N, Funaki Y, Watanuki S, Tashiro M, Kato M, Hayashi A, Hosokai Y, Yamasaki H, Fujii T, Mori E, Yanai K, Watabe H. Quantitative analysis of donepezil binding to acetylcholinesterase using positron emission tomography and [5-<sup>11</sup>C-methoxy]donepezil. *Neuroimage.* 2009; 46: 616-623. 査読有
- ⑯ Okamura N, Funaki Y, Tashiro M, Kato M, Ishikawa Y, Maruyama M, Ishikawa H, Meguro K, Iwata R, Yanai K. In vivo visualization of donepezil binding in the brain of patients with Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65: 472-479. 査読有
- ⑰ Okamura N, Furumoto S, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Imaging amyloid pathology in the living brain. *Curr Med Imaging Rev.* 2008; 4: 56-62. 査読無
- ⑱ Suzuki M, Okamura N, Kawachi Y, Tashiro M, Arao H, Hoshishiba T, Gyoba J, Yanai K. Discrete cortical regions associated with the musical beauty of major and minor chords. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2008; 8: 126-131. 査読有
- ⑲ Jia F, Mobarakeh JI, Dai H, Kato M, Xu A, Okuda T, Sakurai E, Okamura N, Takahashi K, Yanai K. Blocking histamine H<sub>1</sub> improves learning and mnemonic dysfunction in mice with social isolation plus repeated methamphetamine injection. *J Pharmacol Sci.* 2008; 107: 167-174. 査読有
- ⑳ Tashiro M, Sakurada Y, Mochizuki H, Horikawa E, Maruyama M, Okamura N, Watanuki S, Arai H, Itoh M, Yanai K. Effects of a sedative antihistamine, D-chlorpheniramine, on regional cerebral perfusion and performance during simulated car driving. *Hum Psychopharmacol.* 2008; 23: 139-150. 査読有
- [学会発表] (計 20 件)
- ① 岡村信行. タウイメーキング用プローブの開発状況. AD 画像診断サブコミッティ 2011 年 2 月 5 日 東京
- ② 岡村信行、古川勝敏、藁谷正明、富田尚希、田代学、工藤幸司、荒井啓行、谷内一彦. 軽度認知障害の進行予後予測のための画像バイオマーカーの比較検討. 第 31 回日本臨床薬理学会年会 2010 年 12 月 1 日 京都
- ③ 岡村信行、菊池昭夫、武田篤、古本祥三、田代学、船木善仁、工藤幸司、岩田錬、谷内一彦. αシヌクレイノパチーにおける [<sup>11</sup>C]BF-227PET 画像所見. 第 50 回日本核医学会学術総会 2010 年 11 月 12 日 大宮
- ④ Okamura N, Villemagne VL, Pejoska S, Mulligan RS, O'Keefe G, Jones G, Skovronsky D, Rowe CC. Measurement of Vesicular Monoamine Transporter Type 2 Density in Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies with [<sup>18</sup>F]AV-133 PET. 第 50 回日本核医学会学術総会 2010 年 11 月 11 日 大宮
- ⑤ 岡村信行. 認知症の分子イメージング. シンポジウム 9. イメージングによる精神・神経疾患研究の新しい展開. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2010 年 9 月 16 日 仙台
- ⑥ Okamura N, Mori M, Furumoto S, Yanai K, Kudo Y. Noninvasive detection of amyloid deposits using near-infrared fluorescence probe X50 in mice. 2010 World Molecular Imaging Congress, September 8-11, 2010, Kyoto
- ⑦ Okamura N, Kudo Y. Development of novel imaging probe for senile plaques and neurofibrillary tangles. International Symposium for Molecular Imaging Educational Course of Tohoku University 2010, March 12, 2010, Sendai
- ⑧ Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Arai H, Doh-ura K, Kudo Y, Yanai K. [<sup>11</sup>C]BF-227 PET study of patients with protein misfolding diseases. The 2009 International Symposium on Early Detection and Rehabilitation Technology of Dementia-DRD2009, December 11, 2009, Okayama

- ⑨ 岡村信行、谷内一彦. 脳神経疾患におけるバイオマーカー. 第30回日本臨床薬理学会年会 ワークショップ1「臨床試験とバイオマーカー」 2009年12月3日 横浜
- ⑩ 岡村信行、古本祥三、田代学、古川勝敏、杉健太郎、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦. アミロイドイメージングプローブ [<sup>18</sup>F]FACT のアルツハイマー病早期診断における有用性の検討. 第16回東北脳循環カンファレンス 2009年11月28日 仙台
- ⑪ 岡村信行. アミロイドイメージングの現状と展望. 第18回東北老年期認知症研究会 2009年11月14日 仙台
- ⑫ Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Funaki Y, Kikuchi A, Shiga Y, Furukawa K, Arai H, Doh-ura K, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. [<sup>11</sup>C]BF-227 PET Study in Protein Conformational Diseases. EANM'09 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 10-14, 2009, Barcelona
- ⑬ 岡村信行. 認知症の分子イメージング. 第49回日本核医学会学術総会 シンポジウム 「脳疾患における分子イメージング」 2009年10月1日 旭川
- ⑭ 岡村信行. PET を用いたアルツハイマー病の超早期診断法の確立と普及について. 第15回 CYPRIS 技術交流会 2009年8月27日 東京
- ⑮ Okamura N, Kikuchi A, Takeda A, Furumoto S, Furukawa K, Arai H, Fodero-Tavoletti MT, Villemagne VL, Itoyama Y, Yanai K, Kudo Y. Non-invasive detection of  $\alpha$ -synuclein deposits in human brain using [<sup>11</sup>C]BF227-PET. 2009 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 15, 2009, Vienna
- ⑯ 岡村信行. PET を用いた脳アミロイドの画像化. 第50回日本神経学会総会 シンポジウム「神経機能画像の進歩」2009年5月22日 仙台
- ⑰ Okamura N, Yanai K. Molecular PET imaging of acetylcholine esterase (AChE), histamine H1 receptor and amyloid deposits in Alzheimer disease. The 13th International Conference on Biomedical Engineering (ICBME2008), December 3-6, 2008, Singapore
- ⑱ Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Mori M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. PET imaging of brain amyloid deposits using BF-227

and its derivative. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2008, July 27-31, 2008, Chicago, USA

- ⑲ Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Mori M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. PET imaging of brain amyloid deposits using BF-227 and its derivative. Alzheimer's Imaging Consortium Pre-conference, July 26, 2008, Chicago, USA
- ⑳ Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Kato M, Funaki Y, Furukawa K, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. In vivo imaging of brain amyloid deposits using BF-227 and its derivative. SNM 2008 Annual Meeting, June 14-18, 2008, New Orleans, USA

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.miec.umin.jp/cgi-bin/gaiyo.cgi>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岡村 信行 (OKAMURA NOBUYUKI)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40361076