

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20300127

研究課題名（和文）：脳移行性ペプチドを用いた新規脳機能イメージング用PETリガンドの開発

研究課題名（英文）Novel PET ligands for brain-function imaging with the brain-targeting peptide molecules

研究代表者：

澤田 誠 (SAWADA MAKOTO)

名古屋大学・環境医学研究所・教授

研究者番号：10187297

研究成果の概要（和文）：本研究では脳にPETリガンドを導入する革新的なシステムを構築するため脳標的化ペプチドの有効性を調べた。その結果、脳移行性を示さない化合物MQNBに脳移行性ペプチドを付加することで明らかな脳移行性を付与できた。定量的解析ではNMPBを100%、MQNBを0%とするとMQNB-ペプチド縮合体は約10%強の値を示す事がわかった。これにより、本ペプチドを付加する事で脳移行性の無い化合物を脳移行性に改変できる事が明らかになり、本研究の目的を達成することができた。

研究成果の概要（英文）：We investigated the feasibility of our originally established brain-targeting (BT) peptide for novel ligand development of brain PET imaging. We successfully demonstrated the potential of [11C]MQNB-BT peptide conjugate in brain-penetrating activity, whereas [11C]MQNB itself has no such activity. Quantitative analysis indicated that [11C]MQNB-BT peptide conjugate had about 10% brain-penetrating activity of [11C]NMPB, which is permeable to blood-brain barrier. These results suggested that BT peptide has a potential of a DDS carrier for brain function imaging tools.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2009年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2010年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：神経化学、分子細胞生物学、バイオイメージング学

科研費の分科・細目：神経科学・神経化学神経薬理学

キーワード：脳・神経、放射線、PET、脳移行性、イメージング

## 1. 研究開始当初の背景

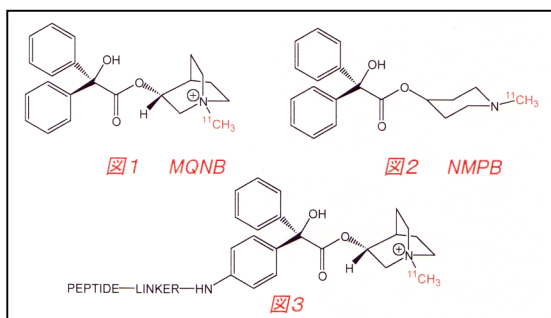
PETはMRIやX線CTなどの形態学的情報を画像化する装置とは異なり生化学的・生理学的な機能を画像化できる特徴を持つため、脳機能や精神活動のモニタリング手法として注目されている。しかし現状では一部の精神疾患に用いられる以外あまり普及していない。それは脳への移行性が高くしかも特異性を持って機能を反映する薬剤の開発が遅れ

ているためである。多くの化合物がインビトロでは有効性が示されているものの、末梢血管投与するとイメージングに応用できるほどは脳に入らず、実用化にはいたっていない。これらはジャンク化合物と呼ばれている。本研究開発は申請者が独自に開発した脳標的化ペプチドを用いて、これらの脳に入らないという理由だけで実用化ができない化合物を利用することを目的としている。申請者は

ミクログリアを動脈に移入すると脳に特異性を持って配向することを見いだした。そこで分子生物学的方法により脳を標的化する活性をもつペプチド断片を分離同定することに成功した。この分子はアミノ酸モチーフのコア配列を持つポリペプチドで脳移行活性には高次構造を形成させる必要がある。これまでの研究により基本ペプチドの改良を行いペプチドに各種物質を化学結合させる技術確立した。

## 2. 研究の目的

薬剤が脳に移行しにくいことからこれまで限定的にしか実施できなかった神経伝達物質の機能イメージングを行って新たな脳疾患の診断システムを実現化するために脳移行性のないムスカリン性アセチルコリン受容体リガンドに脳移行性分子を結合させ(ペプチド結合型 $^{11}\text{C}$ MQNBの作成)、PETイメージングして脳移行性のある $^{11}\text{C}$ NMPBと比較する。



## 3. 研究の方法

脳移行性分子を用いて、脳移行性のないPETリガンドであるムスカリン性アセチルコリン受容体(mAChR)リガンドの $^{11}\text{C}$ MQNBとペプチドの縮合体を製造し、脳移行性に改変する。その検証として動物PETにより脳移行性を調べることを行う。さらに、この縮合体が脳内で機能を保持していることを確認するためにmAChRに結合していることを、脳移行性を有するmAChRリガンドである $^{11}\text{C}$ NMPBのPETイメージと比較して検証する。

項目1.  $^{11}\text{C}$ MQNB、 $^{11}\text{C}$ NMPBの標識合成： $^{11}\text{C}$ MQNBはMullholandらの方法で、 $^{11}\text{C}$ NMPBは高橋らの方法によって合成した。

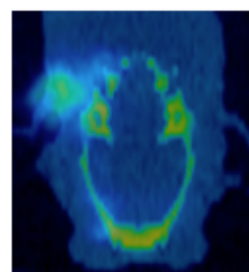
項目2. QNB-ペプチド縮合体の合成及び標識：4-Bromo benzylalcoholから合成したGrignard試薬をEthyl Benzoylformateと反応後、Sodium Alkoxide Quinuclidinolとエステル縮合させ、QNB誘導体を合成した。酢酸酸性下、酸化クロムにより一級水酸基をカルボン酸に変換した後、Succinimidylyl化、ペプチドとカップリング反応をおこない、QNB-ペプチド縮合体を得た。これを項目1.の方法に準じ、 $^{11}\text{C}$ 標識した。

項目3.  $^{11}\text{C}$ MQNB-ペプチド縮合体のイメージングによる脳内分布の測定：得られた3種類の標識体について頸動脈よりラットに注入し、動物用高分解能PET(SHR-200、浜松ホトニクス)でダイナミック撮像した。得られた画像に関心領域を設定し脳内取り込みとその経時変化を解析した。 $^{11}\text{C}$ MQNB-ペプチド縮合体と $^{11}\text{C}$ MQNBの脳取り込みの比較より、ペプチドの脳標的化性能を検証した。

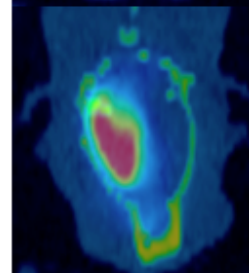
## 4. 研究成果

最初に $^{11}\text{C}$ MQNBと $^{11}\text{C}$ NMPBをラットに投与し、脳移行の評価のためのスケールとして利用するための良好な結果を得た。次に $^{11}\text{C}$ MQNB-ペプチド縮合体の合成法を確立しラットに投与してイメージングを行い、脳移行性の無い $^{11}\text{C}$ MQNBと脳移行性を示す $^{11}\text{C}$ NMPBとで比較した。その結果、ほとん

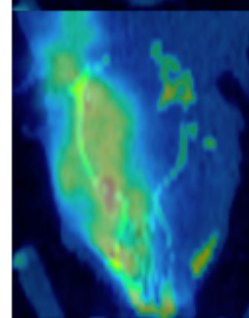
$^{11}\text{C}$ MQNBのPET画像：脳移行性がないため頭蓋内に信号が見られない



$^{11}\text{C}$ NMPBのPET画像：脳移行性が高く、線条体に高結合するため投与側(向かって左側)に強い信号が見られる



$^{11}\text{C}$ MQNB-ペプチド縮合体のPET画像：投与側(向かって左側)に分布が見られる



ど脳移行性を示さないMQNBに脳移行性ペプチドを付加すると明らかな脳移行性を付与できる事がわかった。定量的解析ではNMPBを100%、MQNBを0%とするとMQNB-ペプチド縮合体は約10%強の値を示す事がわかった。これにより、本ペプチドを付加する事で脳移行性の無い化合物を脳移行性に改変できる事が明らかになり、本研究の目的を達成することができた。今後、合成法の簡便化、

精製法の画一化について検討することによって、脳機能判定に不可欠ではあるものの脳移行性が無いためにPETイメージングができないアミノ酸性神経伝達物質やペプチド性神経伝達物質の機能イメージングプローブ開発に応用できる。

本研究で使用した脳標的化ペプチドの技術は研究代表者澤田の発見に基づくもので、血液脳関門を崩壊することなく脳に薬物やタンパク質などの有用物質を送達できることである。脳移行性技術に関しては多くの手法が開発されているが、当技術はミクログリアや骨髄細胞の一部が持つ脳への細胞浸潤メカニズム＝経細胞内浸潤(trans cellular pathway)とよばれるもので、これを応用した例はない。また、このメカニズムによると理論上は血液中から目的物だけを脳に送り込むことができ、脳活動に影響する血液中の成分が漏洩する弊害や、他臓器への副作用が軽減されるばかりでなく、薬物の使用量そのものが削減できることとなる。これまでの研究で脳移行性の効率をラジオアイソトープで標識して同一条件で他技術と比較したところ、アイソトープの脳移行に関しても他技術の数倍～十倍以上有効性が高いことが判明している。

北海道大学の研究者やアメリカのベンチャー会社が修飾リポソーム(PEGなどの架橋剤にトランスフェリンやラクトフェリン、もしくはトランスポーター抗体を結合してリポソームに埋めこんだもの)をもちいて脳に遺伝子導入を図っているが、その移入量は0.01%程度で、さらに脳以外にも肝臓や腎臓など抗体が結合する物質が存在する臓器ならどこでも移入してしまうため、決して特異的であるとはいえない。一方、塩基性ペプチド断片(R8など)が細胞膜を自由に通過する性質を利用して末梢血に投与したペプチドハイブリッドタンパク質が脳へも導入できることを示している。しかし、基本的にこの方法は細胞膜を通過することによって、脳に特異的というわけではなく、単に血液脳関門をクリアする方法にすぎず、他の臓器にも目的タンパク質が運搬されてしまい、やはり特異性に欠ける。

今回の結果から判断すると、本研究で使用した脳標的化ペプチドを用いる技術は特殊細胞が持つ脳を標的化する分子を利用する方法で、これまで実現が難しかった「脳特異的」物質輸送が可能となり、これまで難しかった脳の機能イメージングに資する新規リガンドを開発する上で、他の手法に対して優位性があると考えられる。

【結論】本研究で使用した脳標的化ペプチドを用いることで脳移行性のPETリガンドが作出でき、この手法での開発を続ける事により脳疾患の機能診断に応用できる。

## 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22件)

- MIURA H, OZAKI N, SAWADA M, et al: A link between stress and depression: Shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression. *Stress* 11(3): 198-209, 2008, 査読有
- TOYAMA H, HATANO K, SUZUKI H, ICHISE M, MOMOSAKI S, KUDO G, ITO F, KATO T, YAMAGUCHI H, KATADA K, SAWADA M, ITO K: In vivo imaging of microglial activation using a peripheral benzodiazepine receptor ligand: [11C] PK-11195 and animal PET following ethanol injury in rat striatum. *Ann Nucl Med* 22(5): 417-24, 2008, 査読有
- JI Bin, MAEDA J, SAWADA M, et al: Imaging of Peripheral Benzodiazepine Receptor Expression as Biomarkers of Detrimental versus Beneficial Glial Responses in Mouse Models of Alzheimer's and Other CNS Pathologies. *J Neurosci* 28(47): 12255-67, 2008, 査読有
- MATSUMURA T, SAKAI A, NAGANO M, SAWADA M, et al.: Increase in hemokinin-1 mRNA in the spinal cord during the early phase of a neuropathic pain state. *Br J Pharmacol* 155(5): 767-74, 2008, 査読有
- SHIMIZU E, KAWAHARA K, KAJIZONO M, SAWADA M, NAKAYAMA H: Interleukin-4-induced Selective Clearance of Oligomeric  $\beta$ -Amyloid Peptide(1-42) by Rat Primary Type-2 Microglia. *J Immunol* 181(9): 6503-13, 2008, 査読有
- TAKEUCHI H, SHIJIE J, SUZUKI H, DOI Y, JIANFENG L, KAWANOKUCHI J, MIZUNO T, SAWADA M, SUZUMURA A: Blockade of microglial glutamate release protects against ischemic brain injury. *Exp Neurol* 214(1): 144-46, 2008, 査読有
- NAGATSU T, SAWADA M: L-dopa therapy for Parkinson's disease: Past, present, and future. *Parkinsonism & Related Disorders* 15: S3-S8, 2009, 査読無
- SAWADA M: Neuroprotective and toxic changes in microglia in neurodegenerative disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 15: S39-S41, 2009, 査読無
- KAWAHARA K, YOSHIDA A, KOGA K, YOKOO S, KUNIYASU A, GOTOH T, SAWADA M, et al: Marked induction of inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor-alpha in rat CD40(+) microglia by comparison to CD40(-) microglia. *J Neuroimmunol* 208(1-2):70-9, 2009, 査読有
- YIN J, SAKAMOTO K, ZHANG H, ITO Z, IMAGAMA S, KISHIDA S, NATORI T, SAWADA M, et al: Transforming growth factor-beta1 up-regulates keratan sulfate and chondroitin sulfate biosynthesis in microglia after brain injury. *Brain Res* 1263: 10-22, 2009, 査読有

- KUNO M, ANDO H, MORIHATA H, SAKAI H, MORI H, SAWADA M, OIKI S: Temperature dependence of proton permeation through a voltage-gated proton channel. *J Gen Physiol* 134(3): 191-205, 2009, 査読有
- CHIKUMA T, YOSHIMOTO T, OHBA M, SAWADA M, et al.: Interleukin-6 induces prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis in mouse astrocytes. *J Mol Neurosci* 39(1-2): 175-84, 2009, 査読有
- ONO K, FUMA K, TABATA K, SAWADA M: Ferritin reporter used for gene expression imaging by magnetic resonance. *Biochem Biophys Res Commun* 388(3): 589-94, 2009, 査読有
- SAWADA H, SUZUKI H, NAGATSU T, SAWADA M: Neuroprotective and neurotoxic phenotypes of activated microglia in neonatal mice with respective MPTP- and ethanol-induced brain injury. *Neurodegener Dis* 7(1-3): 64-7, 2010, 査読有
- ITO F, TOYAMA H, KUDO G, SUZUKI H, HATANO K, ICHISE M, KATADA K, ITO K, SAWADA M: Two activated stages of microglia and PET imaging of peripheral benzodiazepine receptors with [(11)C]PK 11195 in rats. *An Nucl Med* 24(3): 163-69, 2010, 査読有
- ONO K, SUZUKI H, SAWADA M: Delayed neural damage is induced by iNOS-expressing microglia in a brain injury model. *Neurosci Lett* 473(2): 146-50, 2010, 査読有
- YUKAWA H, KAGAMI Y, WATANABE M, OISHI K, MIYAMOTO Y, OKAMOTO Y, TOKESHI M, KAJI N, NOGUCHI H, ONO K, SAWADA M, et al.: Quantum dots labeling using octa-arginine peptides for imaging of adipose tissue-derived stem cells. *Biomaterials* 31(14): 4094-103, 2010, 査読有
- HAYASHI K, ONO K, SUZUKI H, SAWADA M, et al.: One-pot biofunctionalization of magnetic nanoparticles via thiol-ene click reaction for magnetic hyperthermia and magnetic resonance imaging. *Chem Mater* 22(12): 3768-72, 2010, 査読有
- HAYASHI K, ONO K, SUZUKI H, SAWADA M, et al.: High-frequency, magnetic-field-responsive drug release from magnetic nano-particle/organic hybrid based on hyperthermic effect. *ACS Appl Mater Interfaces* 2(7): 1903-11, 2010, 査読有
- HAYASHI K, ONO K, SUZUKI H, SAWADA M, et al.: Electrospayed synthesis of Red-Blood-Cell-Like particles with dual modality for magnetic resonance and fluorescence imaging. *Small* 6(21): 2384-91, 2010, 査読有
- SUZUKI H, SUGIMURA Y, IWAMA S, SUZUKI H, OZAKI N, NAGASAKI H, ARIMA H, SAWADA M, OISO Y: Minocycline prevents osmotic demyelination syndrome by inhibiting the activation of microglia. *J Am Soc Nephrol* 21(12): 2090-98, 2010, 査読有
- IWAMA S, SUGIMURA Y, SUZUKI H, SUZUKI H, MURASE T, OZAKI N, NAGASAKI H, ARIMA H, MURATA Y, SAWADA M, OISO Y: Time-dependent changes in proinflammatory and neurotrophic responses of microglia and astrocytes in a rat model of osmotic demyelination syndrome. *Glia* 59(3): 452-62, 2011, 査読有
- [学会発表] (計 26 件)
- 澤田 誠: 血液脳関門を壊さない脳標的化技術: 脳疾患の新規治療. 医薬ライセンシング協会講演第 200 回記念講演会, 2008. 5. 21, 東京
- 相村益久, 岩間信太郎, 鈴木弘美, 有馬 寛, 高岸芳子, 村田善晴, 澤田 誠, 大磯ユタカ: 浸透圧性脱髄症候群ラットモデルにおけるグリア細胞の各種サイトカイン及び神経栄養因子の発現解析の検討. 第 81 回日本内分泌学会学術総会, 2008. 5. 17, 青森
- 鈴木弘美, 外山宏, 篠野健太郎, 工藤 元, 伊藤文隆, 小野健治, 加藤隆司, Alan Wilson, 伊藤健吾, 市瀬正則, 澤田 誠: 新規抹消性ベンゾジアゼピン受容体製剤: {18F}FEPPA PET とパーキンソン病モデルラットを用いた活性化ミクログリアのイメージング. 第 3 回日本分子イメージング学会. 2008. 5. 22, さいたま
- 澤田 誠: 血液脳関門を壊さない脳の標的化 DDS 技術. 第 16 回群馬遺伝子診療研究会, 2008. 6. 24, 前橋
- 小野健治, 古川大記, 鈴木弘美, 佐藤愛美, 澤田 誠: 脳移行性骨髄細胞の脳腫瘍形成・増殖に対する促進的関与. 第 31 回神経科学学会, 2008. 7. 11, 東京
- 小野健治, 山本奈穂, 鈴木弘美, 佐藤愛美, 澤田 誠: 脳損傷モデルマウスにおける脳移行性骨髄細胞の神経保護効果. 第 51 回神経化学学会大会, 2008. 9. 12, 富山
- 澤田 誠: ミクログリアイメージングの意義-基礎から臨床へ-. 第 24 回ブレイン・ファンクション・イメージング・カンファレンス, 2008. 9. 13, 神戸
- SUGIMURA Y, Iwama S, SUZUKI H, ARIMA H, TAKAGISHI Y, MURATA Y, SAWADA M, OISO Y: The expression of proinflammatory cytokines and neurotrophins in glia in osmotic demyelination syndrom. *Society for Neuroscience*, 2008. 11. 1, Washington. DC
- 澤田 誠: ミクログリアの毒性転換の in vivo イメージングと脳の標的化 DDS 技術. 第 39 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2008. 11. 9, 名古屋
- ONO K, FURUKAWA T, SUZUKI H, SATO E, SAWADA M: Enhancement of glioma formation and growth by brain-migrated immature bone marrow cells. 第 81 回日本生化学会大会第 31 回日本分子生物学会年会合同大会 (BMB2008), 2008. 12. 12, 神戸
- HATANO K, TOYAMA H, YAMADA T, KUDO G, SUZUKI H, ICHISE M, WILSON A. A. SAWADA M, ITO K: A practical preparation of [18F]FEPPA using a protic solvent system. 18<sup>th</sup> International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, 2009. 7. 12, Edmonton
- 澤田 誠: シンクロトロン光を用いた細胞制御脳研究への道. 第 16 回「先端技術と原子力」シンポジウム, 2009. 8. 20, 名古屋
- 鈴木陽之, 相村益久, 岩間信太郎, 鈴木弘美, 有馬 寛, 澤田 誠, 大磯ユタカ: SIADH モデルラットにおいてミノサイクリンは浸透圧性脱髄の発症・進展を防止する. 第 36 回日本神経内分泌学会学術集会, 2009. 9. 4,

北九州  
SUZUKI H, SUGIMURA Y, IWAMA S, SUZUKI H,  
ARIMA H, SAWADA M, OISO Y: Minocycline  
prevents osmotic demyelination by  
inhibiting the activation of microglia in  
rats. 第8回国際下垂体後葉ホルモン学会,  
2009. 9. 7, 北九州  
小野健治, 山本奈穂, 鈴木弘美, 澤田 誠:  
Protective roles of brain-migrated  
immature bone marrow cells against  
NO-dependent neurotoxicity in a brain  
injury model. 第32回日本神経科学大会,  
2009. 9. 16, 名古屋  
澤田浩秀, 鈴木弘美, 永津俊治, 澤田 誠:  
Neuroprotective or neurotoxic phenotypes  
of activated microglia in neonatal mice  
in neuronal injuries. 第32回日本神経科学  
大会, 2009. 9. 16, 名古屋  
梶村益久, 村瀬孝司, 竹藤聖子, 高木博史,  
岩間信太郎, 鈴木陽之, 高岸芳子, 有馬 寛,  
澤田 誠, 大磯ユタカ, 村田善晴: The  
differing pathological effects of nitric  
oxide synthase isoforms in osmotic  
demyelination syndrome in rats. 第32回  
日本神経科学大会, 2009. 9. 17, 名古屋  
澤田 誠: ミクログリアの毒性転換の in  
vivo イメージング. 第7回神経科学研究  
会, 2009. 9. 19, 東京  
SUZUKI H, SUGIMURA Y, IWAMA S, SUZUKI H,  
ARIMA H, SAWADA M, OISO Y: Protective  
effects of minocycline on osmotic  
demyelination syndrome in rats.  
Neuroscience 2009, 2009. 10. 18, Chicago  
小野健治, 夫馬和也, 田畑香織, 澤田 誠:  
遺伝子発現変化を核磁気共鳴イメージング  
で可視化する方法の開発. 日本生化学会第  
82回大会, 2009. 10. 24, 神戸  
川原浩一, 清水英介, 鍛冶園誠, 澤田 誠,  
中山 仁: インターロイキン4で活性化した  
ラット初代培養2型ミクログリアによるオリ  
ゴマー状アミロイドβペプチド<sup>1-42</sup>の選  
択的クリアランス. 日本生化学会第82回大  
会, 2009. 10. 24, 神戸  
澤田 誠: ミクログリアの毒性転換の in  
vivo イメージングと脳の標的化 DDS 技術.  
第3回アルツハイマー病の早期診断・治  
療・予防法の開発研究会, 2009. 12. 22, 名古屋  
SUZUKI H, SUGIMURA Y, IWAMA S, SUZUKI H,  
KIYOTA A, SAWADA M, OISO Y: Comparative  
analysis of gene expression profiles of  
microglia from demyelinating lesions in  
osmotic demyelination syndrome rat model.  
10<sup>th</sup> International Congress of  
Neuroimmunology 2010. 10. 27, Barcelona  
ONO K, HIGA M, TABATA K, SUZUKI H, SAWADA  
M: Control of activation in ChR2-  
expressing astrocytes by blue light  
exposure. 第53回日本神経化学会(神戸)大  
会 2010. 9. 2, 神戸  
ONO K, HIGA M, TABATA K, SUZUKI H, SAWADA  
M: Control of activation in  
ChR2-expressing astrocytes by blue light  
exposure. 第83回日本生化学会大会  
2010. 12. 7, 神戸  
澤田 誠: 毒性転換したミクログリアの in  
vivo イメージングと脳の標的化 DDS 技術.  
第16回創剤フォーラム若手研究会  
2010. 12. 11, 名古屋

[図書] (計 4 件)  
澤田 誠: 家族性パーキンソン病は孤発性パ  
ーキンソン病のモデルになるか? 「NO」の  
立場から Frontiers in Parkinson Disease  
20-23, 2009  
澤田 誠: 炎症: パーキンソン病-基礎・  
臨床研究のアップデート- 日本臨牀  
126-130, 2009  
SAWADA M, SUZUKI H: Isolation of microglia  
subpopulations. Protocols for Neural  
Cell Culture 4: 231-239, 2009  
外山 宏, 簗野健太郎, 鈴木弘美, 工藤 元,  
野村昌彦, 山田貴史, 木村裕一, 市瀬正則,  
澤田 誠: 小動物における定量的画像解析.  
脳循環代謝 21(2): 50-57, 2010

[産業財産権]  
○出願状況 (計 1 件)  
名称: 脳移行型融合ポリペプチド  
発明者: 澤田 誠 他  
権利者: プロテウスサイエンス  
種類: 特許  
番号: 特願 2009-276496  
出願年月日: 平成 21 年 1 月 4 日  
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 1 件)  
名称: 株化ミクログリア  
発明者: 澤田 誠  
権利者: (独)科学技術振興機構  
種類: 特許  
番号: 特許第 4387108 号  
取得年月日: 平成 21 年 10 月 9 日  
国内外の別: 国内

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
澤田 誠 (SAWADA MAKOTO)  
名古屋大学・環境医学研究所・教授  
研究者番号: 10187297
- (2) 研究分担者  
外山 宏 (TOYAMA HIROSHI)  
藤田保健衛生大学・医学部・准教授  
研究者番号: 90247643  
簗野健太郎 (HATANO KENTARO)  
国立長寿医療センター・室長  
研究者番号: 50228475
- (3) 連携研究者  
小野健治 (ONO KENJI)  
名古屋大学・環境医学研究所・助教  
研究者番号: 80329698  
鈴木弘美 (SUZUKI HIROMI)  
名古屋大学・環境医学研究所・助教  
研究者番号: 30340269