

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 22 日現在

機関番号：31201  
 研究種目：基盤研究 C  
 研究期間：2008 ～2012  
 課題番号：20591503  
 研究課題名（和文）放射線分解型マイクロカプセルを使用した、放射線による抗癌剤標的療法の開発  
 研究課題名（英文）Targeting of anticancer drug, using radiosensitive microcapsules via radiotherapy.  
 研究代表者  
 原田 聡 (HARADA SATOSHI)  
 岩手医科大学・医学部・講師  
 研究者番号：20244931

### 研究成果の概要（和文）：

放射線照射により、抗癌剤を放出するマイクロカプセルを作成した。本マイクロカプセルを、マウス左下腿に移植した実験首相周囲に皮下注射し、放射線を加えた所、抗癌剤-放射線の相乗効果により抗腫瘍効果が増強され、さらにカプセルの薬剤限局化作用により、抗癌剤の副作用が減少した。

### 研究成果の概要（英文）：

We have developed microcapsules that release anticancer drug with response to radiation. Those microcapsules were injected around the experimental tumors in left hind legs of mice, then radiation was given to tumors. As a result, the antitumor effect was enhanced by synergistic effect between radiation and anticancer drugs, and adverse effect of anticancer drugs was decreased by localization of anticancer drugs by microcapsules.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
2012 年度	600,000	180,000	780,000
総 計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

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：放射線治療生物学, Drug delivery system

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の到来とともに、癌患者の高齢化が予測され、癌治療においても、抗腫瘍効果を増強するとともに、体力の衰えた高齢者でも施行可能な、副作用の少ない癌治療法の開発が必要とされた。

高齢の癌患者の治療法として、抗癌剤と放射線治療の併用療法が考えられたが、放射線治療と抗癌剤の副作用により、高齢者には施行が不可能という欠点があった。我々は、この問題を解決し、高齢者にも安全に施行可能な抗癌剤 - 放射線治療併用療法の開発に着手した。

### 2. 研究の目的

放射線により、抗癌剤を放出するマイクロカプセルを作成し、放射線照射野に抗癌剤を限局化、抗癌剤の副作用を軽減するとともに、multi-drug endocytosisにより細胞内抗癌剤濃度を高め、放射線と抗癌剤による相乗効果による抗腫瘍効果増強と、薬剤限局化による副作用軽減を研究する。（Fig. -1-A, B）。

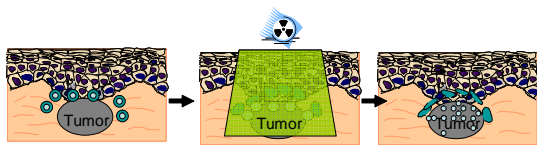


図 - 1 - A

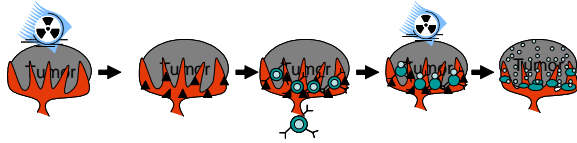


図 - 1 - B

本研究は、皮下注射型放射線感受性マイクロカプセルを用いた抗癌剤標的療法 (図-1-A) と静脈注射型マイクロカプセルを用いた抗癌剤標的療法の2つの型があり、以下、この2つの型別に記載する。

(1)マイクロカプセル皮下注射型薬剤標的療法 (Fig. 1-A):放射線によって抗癌剤を放出するマイクロカプセルを、腫瘍周囲の皮下組織に注入し、マイクロカプセルを限局化、放射線を照射し、マイクロカプセルから放出された化学療法剤を放出させ、抗癌剤を限局化する。限局化された抗癌剤は腫瘍細胞内に運搬された後、anti-RLIP IgG により腫瘍細胞の排泄が抑制される結果、腫瘍細胞内濃度が高められ、抗がん剤と放射線の相乗効果で抗腫瘍効果が増強し、抗癌剤限局化により抗癌剤の副作用が軽減される。

(2)radiation induced P-selectin guided accumulation 型薬剤標的療法 (Fig. -1-B) :腫瘍に第1回目の放射線を照射し、腫瘍血管内皮に P-selectin 抗原を発現させる。その後、P-selectin 抗体と P-selectin Glycoprotein Ligand-1 で標識したマイクロカプセルを静脈注射し、放射線照射部位にマイクロカプセルを集積させる。集積したマイクロカプセルに2回目の放射線を照射し、マイクロカプセルから内容である抗癌剤を放出させ、薬剤を限局化する。限局化された抗癌剤は腫瘍細胞内に運搬された後、anti-RLIP IgG により腫瘍細胞の排泄が抑制される結果、腫瘍細胞内濃度が高められ、抗がん剤と放射線の相乗効果で抗腫瘍効果が増強し、抗癌剤限局化により抗癌剤の副作用が軽減される。

放射線感受性マイクロカプセルについて :

上記2つの型の薬剤標的療法には、放射線により内容を放出するマイクロカプセルが必要であるが、2008年度までの研究により、同マイクロカプセルを開発した。

すなわち、①: ヒアルロン酸の放射線による分解。②:  $Fe^{2+}$ 重合したアルギン酸の、放射線による結合状態の変化、の2点に基づいたものである。以下に、そのメカニズムを示す。

(i)ヒアルロン酸の放射線による分解。

ヒアルロン酸は放射線によりアセチルグルコサミンに分解する。この分解により、カプセル壁を希薄化する。

(ii)  $Fe^{2+}$ 重合したアルギン酸の、放射線による結合状態の変化:放射線照射により  $Fe^{2+}$ は  $Fe^{3+}$ に酸化される。 $Fe^{2+}$ により重合したアルギン酸は、放射線により  $Fe^{2+}$ が  $Fe^{3+}$ に変化することで、その結合状態が変化し、放射線により内容を放出する。

上記放射線感受性マイクロカプセルによる薬剤表駆療法を目的とし、2008年度~2012年度まで、研究を施行した。

### 3. 研究の方法

本研究方法は、(1)マイクロカプセルと担癌マウスを作成する共通系、(2)マイクロカプセルを腫瘍周囲の皮下組織に注射して使用する皮下注射型マイクロカプセル系、(3)マイクロカプセルを静脈注射して使用する、静脈注射型マイクロカプセル系の計3つの系からなる。以下 (1)共通系、(2)皮下注マイクロカプセル系、(3)静脈注射型マイクロカプセル系の3つに分けて記載する。

(1)共通系 :

マイクロカプセル作成 :アルギン酸 0.1g に対し、ヒアルロン酸を 0.05g の割合で、蒸留水 1ml 中に混入する。この混合液に、カルボプラチン (Pt 含有抗癌剤)、5-Fu、ドキシソルビシンを各々0.3 mmol 混入する。この溶液を超音波破碎装置により微粒子化、 $Ca^{2+}$ および  $Fe^{2+}$  0.03mmol/1no の重合液中に噴霧後、重合させ、マイクロカプセルを作成する。さらに、本マイクロカプセルのさらなる微細化のため、 $Ca^{2+}$ と  $Fe^{2+}$ 重合駅にも超音波振動を加え、さらに微細化が可能かどうかも施行する。算出されたマイクロカプセルを分離後、P-selectin 抗体、P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) を含む生食 10ml 中に 24 時間浮遊させ、マイクロカプセルを P-selectin 抗体と P-selectin glycoprotein Ligand-1 で標識する。

担癌動物の作成 :

マウス乳癌細胞 MM 46, MM48 細胞  $1 \times 10^6$  個を C3He/N マウス左大腿部皮下組織に注射後、腫瘍径が 8 mm 大となった時点で、実験に使用する。

(2)皮下注マイクロカプセル系:

① マイクロカプセルの腫瘍周囲への皮下注射と放射線照射 :

マイクロカプセル  $1 \times 10^{10}$  個を腫瘍周囲の皮下組織に注射する。注射 1 時間後、Softex X ray 100 KeV を 10, 20, 30 Gy を 1 回照射する。

#### ② 腫瘍採取：

放射線照射 1 時間後に腫瘍、脳、肝、腎、脾、肺を剖出する。剖出後、組織片を 2 分し、一方を micro PIXE 用、他方を PIXE 用とする。これらの組織片は  $-80^{\circ}\text{C}$  で冷凍保存する。

#### ③ Micro PIXE camera によるマイクロカプセル破裂の観察：

凍結腫瘍組織片をドライアイスで冷却しながら、マイクロトームを用いて、厚さ  $3\mu\text{m}$  の切片を作成する。切片を  $0.1\mu\text{m}$  厚のマイラー膜上に乗せ、 $1 \times 10^{-3}$  Torr の真空下で 48 時間、乾燥後、micro PIXE 用の検体とする。検体は、静電加速装置で加速された 3 MeV Proton beam ( $2\mu\text{m}$ ) による Micro PIXE を用い、Ca, Fe, Pt の分布を画像化する事でマイクロカプセルを検出、その形態的变化と、Pt (カルボプラチンに含まれる) の放出を画像化する事により、マイクロカプセルからのカルボプラチン放出を観察する。

#### ④ 定量的 PIXE を用いた、Pt 定量によるカルボプラチンの放出量観察：

凍結腫瘍組織片を硝酸灰化法によって、完全に硝酸で消化する。その消化液に、内部標準として、In を、腫瘍凍結組織片 1 g に対し、1 mg の割合で加える。その後、 $5\mu\text{m}$  厚のマイラー膜上に滴下、自然乾燥後、PIXE 検体とする。PIXE は Baby cyclotron で加速された 2.9 MeV proton beam (径 20 mm) を用い、励起された特性 X-線を検出する事により行い、Pt, Ca, Fe を定性、内部標準として加えた In のカウント数と、Pt, Ca, Fe のカウント数と比較することにより、各微量元素の含有量を算出する。

#### ⑤ 抗腫瘍効果の測定：

処置後、腫瘍径を毎日、3 週間後まで計測する。その腫瘍径の経時的変化を分析する事により、抗腫瘍効果の増強を計測する。

#### ⑥ 副作用計測：

処置後、毎日、マウスの体重減少、体毛の毛羽立ち、下痢、固体死について観察、これらの症状を呈したマウスの数を比較検討する事により、副作用に関して研究する。

### (3) 静脈注射型マイクロカプセル系

#### ① 第 1 回目の放射線照射と P-selectin の誘導：

マイクロカプセルを集積させたいマウス左下腿のに、Softex X ray 100 KeV を 2, 5, 10 Gy を 1 回照射し、腫瘍血管内皮に P-selectin を誘導する。血管内皮への P-selectin の誘導は、In Situ Hybridization (ISH) によって検出、放射線照射 1, 3, 6, 9, 12, 24 時間後の P-selectin 発現率を経時的に観察し、

P-selectin 発現率が最大となる時間を求める。

#### ② P-selectin 標識したマイクロカプセルの静脈注射：

P-selectin 発現率が最大となる 1 時間前に、P-selectin と PSGL-1 で標識したマイクロカプセル  $1 \times 10^{10}$  個を尾静脈より注射する。注射 1, 3, 6, 9, 12, 24 時間後にマウスを屠殺し、腫瘍を剖出、皮下注射型マイクロカプセルと同等の方法により、micro PIXE camera のサンプルを作成する。サンプルから、各時点でのマイクロカプセル数をカウントし、P-selectin 抗原抗体反応と PSGL-1 によるマイクロカプセルの集積を経時的に計測、集積が最大となる時間を観測する。

#### ③ 第 2 回目の照射：

P-selectin の抗原抗体反応が最大となった時点で、集積したマイクロカプセルに第 2 回目の照射を加える。第二回目の照射によるマイクロカプセルからのカルボプラチン放出率と放出量を、micro PIXE camera と定量的 PIXE を用いて、皮下注型マイクロカプセル系で行った時と同様に求める。

#### ④ 抗腫瘍効果と副作用軽減：

抗腫瘍効果は、腫瘍径を毎日計測する事で、副作用は、マウスの体重減少、体毛の毛羽立ち、下痢、固体死を観察する事で、皮下注型マイクロカプセルと同様に求める。

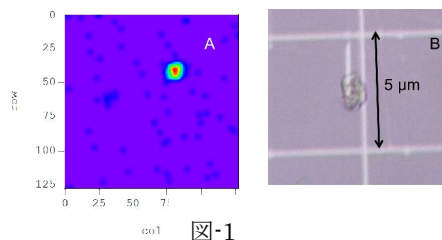
## 4. 研究成果

### (1) 共通系：

#### ① 生成されたマイクロカプセル：

生成されたマイクロカプセルは表面平滑であり、内部にはカルボプラチンの封入が、micro PIXE による Pt 分布で、高集積を示す赤の斑状影として確認された。(図-1-A)。その径は  $0.785 \pm 0.062 \mu\text{m}$  であり(図-1-B)、従来のカプセル径の  $23.9 \pm 3.6 \mu\text{m}$  よりも著明に微細化した。

### (2) 皮下注マイクロカプセル系：



#### ① micro PIXE camera を用いた、放射線によるカプセル破裂率：

micro PIXE camera 画像下で、マイクロカプセルの破裂は、カプセルからの薬剤放出として観察された。(図-2-A、N=8 匹)

皮下注されたマイクロカプセルは報鎖線量依存性に増加し、その最大の破裂率は 20 Gy

照射時で 89.6% であった。(図 - 2-B, N=8 匹)

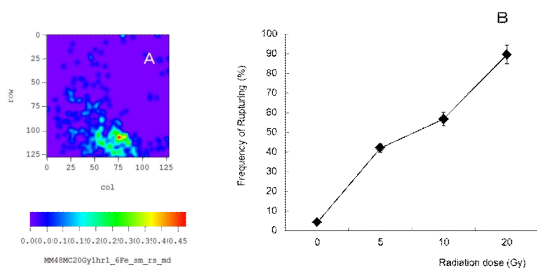


図 - 2

② PIXE 法による腫瘍内濃度の変化:

PIXE 法を用いて、腫瘍内濃度のカルボプラチン量を Pt 量として表し、その変化を求めた。こちらも照射線量依存性に、腫瘍内カルボプラチン量が増加した。(図 - 3, N=8 匹)

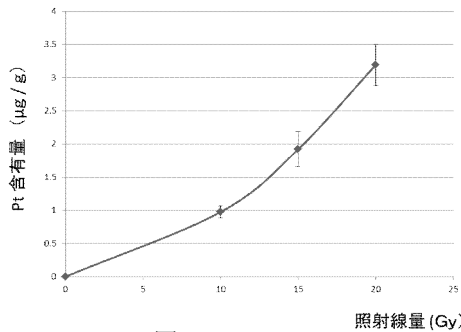


図 - 3

③ 抗腫瘍効果:

治療別の腫瘍径の変化を観察する事で、抗腫瘍効果の強さを計測した。結果、カプセル化した抗癌剤と放射線の併用療法は、非カプセル化した抗癌剤の放射線併用よりも長期間抗腫瘍効果が持続し、治療完了 5 日以降、有意な抗腫瘍効果増強が認められた。(図 - 4, N=8 匹)

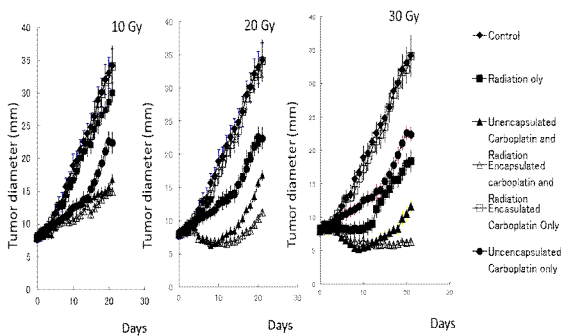


図 - 4

④ 副作用軽減:

カプセルによる薬剤限局か作用により、著明な副作用軽減が認められた。

(3) 静脈注射型マイクロカプセル系:

① 第 1 回目の照射による P-selectin 誘導:  
第 1 回目の放射線照射による血管内皮への

P-selectin 抗原誘導を図 - 5 に示す。P-selectin 抗原は、2, 5, 10 Gy のいずれの照射線量でも一過性に増加し、照射 72 時間後にピークを形成後、減少した。

② P-selectin 誘導後の P-selectin 標識マイクロカプセル静脈注射とその後の集積。

2, 5, 10 Gy のいずれの照射線量でも、P-selectin、および PSGL-1 抗原抗体反応により、マイクロカプセルは第 1 回目の照射部位に集積した。それは、静脈注射 6 時間後最大となり、以後、明らかな変化は見られなかった。

③ 集積したマイクロカプセルへの照射とカプセルからのカルボプラチン放出。

P-selectin、および PSGL-1 抗原抗体反応により集積したマイクロカプセルからは、放射線照射線量依存性に、カルボプラチンの放出が認められた。(図-5, N=8 匹)

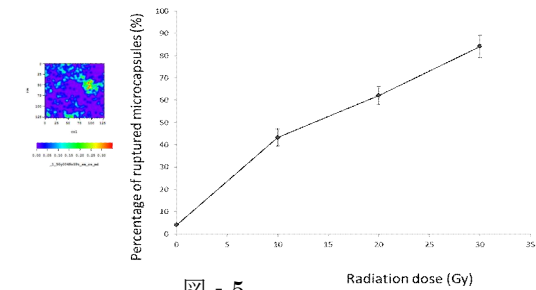


図 - 5

④ 放出されたカルボプラチンの量:

カルボプラチン量は、放射線照射線量依存性に増加し、その最大は、30 Gy 照射時に、3.43 ± 0.29 μg/g であった。

⑤ 抗腫瘍効果。

抗腫瘍効果は、皮下注射型マイクロカプセルと同等の傾向が見られた。すなわち、カプセル化した抗癌剤と放射線の併用療法は、非カプセル化した抗癌剤の放射線併用よりも長期間抗腫瘍効果が持続し、照射 12 日以降も抗腫瘍効果が持続した。(図 - 6, N=8)

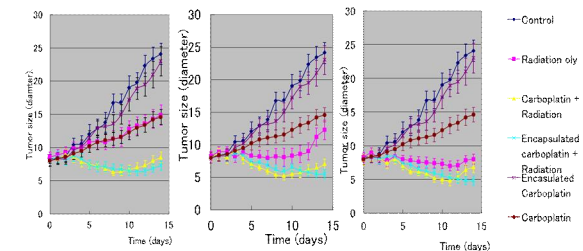


図 - 6

⑥ 副作用軽減:

カプセルによる薬剤限局か作用により、著明な副作用軽減が認められた。

5. 主な発表論文等  
(発表論文) (計 4 件)

1. S. Harada, S. Ehara, K. Ishii, H. Yamazaki, S. Matsuyama, T. Sato, T. Kamiya, K. sera and Y. Saito. Decreasing size of radiosensitive capsules from micro to nano, and its increased antitumor effect and decreasing adverse effect Int. J. PIXE 査読有り Vol 22、2012、 57-64.
2. S. Harada, S. Ehara, K. Ishii, A. Tanaka, T. Satoh, S. Matsuyama, H. Yamazaki, T. Kamiya, T. Sakai, K. Arakawa, M. Saitoh, S. Oikawa and K. Sera. Increasing antitumor effects of chemoradiotherapy by drug efflux inhibition with encapsulated RLIP-76. Int. J. PIXE 査読有り Vol 21, 2011, 30-36
3. S. Harada, S. Ehara, K. Ishii, A. Tanaka, T. Satoh, S. Matsuyama, H. Yamazaki, Y. Komori, T. Kamiya, T. Arakawa, M. Saitoh, M. Oikawa, and K. sera. Improved radiosensitive microcapsules using H2O2. Int. J. PIXE 査読有り Vol 20, 2010, 30-36.
4. S. Harada, S. Ehara, K. Ishii, A. Tanaka, T. Satoh, S. Matsuyama, H. Yamazaki, Y. Komori, T. Kamiya, T. Arakawa, M. Saitoh, M. Oikawa, and K. sera. Targeted Delivery of Chemotherapeutic Agents by using Improved Radiosensitive Liquid-Core Microcapsules and Assessment of Their Antitumor Effect. Int. J. Radiation Oncology, Biol. Phys. 査読有り、Vol 175、2009、455-462.  
(学会発表) (計 16 件)
1. Satoshi Harada, Shigeru Ehara, Keizoh Ishii, Hiromichi Yamazaki, Shigeo Matsuyama, Takuro Sakai, Yoshihiro Obara, Takahiro Sato, Masakazu Oikawa, Koichiro Sera, Nanoparticle imaging of premetastatic sites and metastasis prophylaxis using radiation-induced release from liquid core nanocapsules 97th Annual Meeting of Radiological Society of North America., (Nov 25 2012) Chicago, IL USA .
2. Satoshi Harada, Shigeru Ehara, Keizoh Ishii, Shigeo Matsuyama, Takuro Sakai, Yoshihiro Obara, Takahiro Sato, Masakazu Oikawa, Koichiro Sera, I Imaging of premetastatic sites and prophylaxis of metastasis using radiosensitive nanocapsules via radiotherapy. 52th Annual meeting of American Society of Therapeutic Radiation Oncology, (OCT. 28-30 2012) Boston , USA.
3. Satoshi Harada, Shigeru Ehara, Keizoh Ishii, Hiromichi Yamazaki, Shigeo Matsuyama, Takuro Sakai, Yoshihiro Obara, Takahiro Sato, Masakazu Oikawa, Koichiro Sera, Decreasing size of radiosensitive nanocapsules from micro to nano, and its increased antitumor effect and decreasing adverse effect. IJ PIXE Vol. 22, No1 (2012) p. 57-64
4. Satoshi Harada, Shigeru Ehara, Keizoh Ishii, Hiromichi Yamazaki, Shigeo Matsuyama, Takuro Sakai, Yoshihiro Obara, Takahiro Sato, Masakazu Oikawa, Koichiro Sera, Nanoparticle imaging of incipient metastasis and radiation-induced release of liquid-core nanocapsules for treatment of metastatic foci via O2 radiosensitization 96th Annual Meeting of Radiological Society of North America. (Nov 28 2011), Chicago, IL USA .
5. Satoshi Harada, Shigeru Ehara, Keizoh Ishii, Hiromichi Yamazaki, Shigeo Matsuyama, Takuro Sakai, Yoshihiro Obara, Takahiro Sato, Masakazu Oikawa, Koichiro Sera, Decreasing size of radiosensitive capsules from micro to nano, and its increased antitumor effect and decreasing adverse effect. International Conference of BIO-PIXE 7. (Oct, 31 2011) Sendai Japan .
6. Satoshi Harada, Shigeru Ehara, Keizoh Ishii, Hiromichi Yamazaki, Shigeo Matsuyama, Takuro Sakai, Yoshihiro Obara, Takahiro Sato, Masakazu Oikawa, Koichiro Sera, Imaging and treatment of incipient metastasis using radiosensitive nanocapsules via 2 radiotherapy sessions 51th Annual meeting of American Society of Therapeutic Radiation Oncology, (OCT. 2-4 2011) Miami FL , USA.
7. Satoshi Harada, Shigeru Ehara, Keizoh Ishii, Hiromichi Yamazaki, Shigeo Matsuyama, Takuro Sakai, Yoshihiro Obara, Takahiro Sato, Masakazu Oikawa, Koichiro Sera, Targeting of anticancer drugs using liquid core microcapsules via radiotherapy. 2nd World Congress on Bioavailability & Bioequivalence: Pharmaceutical R & D Summit, (June 7 2011) Las Vegas NV USA.
8. Satoshi Harada, Shigeru Ehara, Keizoh

- Ishii, Hiromichi Yamazaki, Shigeo Matsuyama, Takuro Sakai, Yoshihiro Obara, Takahiro Sato, Masakazu Oikawa, Koichiro Sera, Nanoparticle imaging of the metastatic potential of tumor cells and irradiation-induced release of liquid-core nanocapsules for inhibition of metastasis and O2 radiosensitization 95th Annual Meeting of Radiological Society of North America. (Nov 28 2010), Chicago, IL USA
9. Satoshi Harada, Shigeru Ehara, Keizoh Ishii, Hiromichi Yamazaki, Shigeo Matsuyama, Takuro Sakai, Yoshihiro Obara, Takahiro Sato, Masakazu Oikawa, Koichiro Sera, Inhibition of metastasis and enhancement of antitumor effect using liquid core nanocapsules via radiotherapy. 51th Annual meeting of American Society of Therapeutic Radiation Oncology, (NOV.2-3 2010) San Diego CA, USA.
  10. Satoshi Harada, Shigeru Ehara, Keizoh Ishii, Hiromichi Yamazaki, Shigeo Matsuyama, Takuro Sakai, Yoshihiro Obara, Takahiro Sato, Masakazu Oikawa, Koichiro Sera, Inhibition Of Metastasis By Using Radiation-Sensitive Microcapsules, 12th International Conference on Particle Induced X-ray Emission and its Analytical Applications. (July 1 2010) Guildford UK.
  11. Satoshi Harada, Shigeru Ehara, Keizoh Ishii, Hiromichi Yamazaki, Shigeo Matsuyama, Takuro Sakai, Yoshihiro Obara, Takahiro Sato, Masakazu Oikawa, Koichiro Sera, Radiosensitization by oxygen effect under normal breathing, inhibition of invasion and metastasis, using liquid core microcapsules accumulated through radiation. 94th Annual Meeting of Radiological Society of North America., (Nov 29 2009) Chicago, IL USA
  12. Satoshi Harada, Shigeru Ehara, Keizoh Ishii, Hiromichi Yamazaki, Shigeo Matsuyama, Takuro Sakai, Yoshihiro Obara, Takahiro Sato, Masakazu Oikawa, Koichiro Sera, Inhibition of metastasis and enhancement of antitumor effect using liquid core nanocapsules via radiotherapy. 50th Annual meeting of American Society of Therapeutic Radiation Oncology, (NOV. 4 2009) Chicago IL USA.
  13. Satoshi Harada, Shigeru Ehara, Keizoh Ishii, Hiromichi Yamazaki, Shigeo Matsuyama, Takuro Sakai, Yoshihiro Obara, Takahiro Sato, Masakazu Oikawa, Koichiro Sera, Radiosensitization via oxygen effect by using microcapsules with a highly oxygenated liquid core that is released on irradiation 94th Annual Meeting of Radiological Society of North America., (Nov 30 2008) Chicago, IL USA
  14. Satoshi Harada, Shigeru Ehara, Keizoh Ishii, Hiromichi Yamazaki, Shigeo Matsuyama, Takuro Sakai, Yoshihiro Obara, Takahiro Sato, Masakazu Oikawa, Koichiro Sera, Innovation of microcapsules that enables drug targeting through radiotherapy. CAARI 2008 ( Aug. 10. 2008) Dallas TX USA.
  15. Satoshi Harada, Shigeru Ehara, Keizoh Ishii, Shigeo Matsuyama, Takuro Sakai, Yoshihiro Obara, Takahiro Sato, Masakazu Oikawa, Koichiro Sera, The use of fluoroscopically detectable, tumor-infiltrating microcapsules enables multidrug targeting and endocytosis via radiotherapy. 50th Annual meeting of American Society of Therapeutic Radiation Oncology, (Sep. 21-25 2008) Boston MA USA.
  16. Harada, Satoshi ; Ehara, Shigeru ; Ishii, Keizoh ; Yamazaki, Hiromichi ; Matsuyama, Shigeo ; Sakai, Takuro ; Obara, Yoshihiro ; Sato, Takahiro ; Oikawa, Masakazu ; Sera, Koichiro MEDICAL APPLICATION OF PARTICLE INDUCED X-RAY EMISSION. International Symposium of Bio PIXE 6. (June. 20 2008) Richland, WA USA

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

原田 聡 (HARADA SATOSHI)

岩手医科大学・医学部・放射線医学講座・講師  
研究者番号：20244931

### (2) 研究分担者

世良 浩一郎 (SERA KOICHIRO)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：00230855

神谷 富裕 (KAMIYA TOMIHIRO)

独立行政法人日本原子力研究開発機構・高崎量子応用研究所・ビーム技術開発課・ビーム技術開発室室長。

研究者番号：70370385