

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 21 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300174

研究課題名(和文) 超分子デバイスと光技術を駆使した微小がんの一次的な診断・治療システムの開発

研究課題名(英文) Theranostic system for cancer by the combination of supramolecular nanocarriers with optical technology

研究代表者

守本 祐司 (MORIMOTO, YUJI)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・医学教育部医学科専門課程・准教授)

研究者番号：10449069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円、(間接経費) 4,260,000円

研究成果の概要(和文)：申請者の開発してきた超分子ドラッグデリバリーシステム(DDS)の機能拡張や集積効果の最大化を図り、光により活性化させることができる超分子デバイスを創製し、最先端光学技術を有機的に統合させ、体内のいかなる部位にも対応可能な次世代型診断・治療技術を開発した。本研究で開発した超分子DDS型光増感剤を用いた光線力学療法によって、周囲の正常組織を傷害することなく、通常観察では検知できない微小な病変を含め、選択的な増殖性病変の治療が可能となる。

研究成果の概要(英文)：Enhancing its function and maximizing the accumulation efficiency, we advanced our developed supramolecular drug delivery system (DDS), resulted in the creation of light-activating supramolecular devices. Combining them with state-of-the-art optical technology, we have developed a next-generation theranostic system that can be applied to any sites in the body. Photodynamic therapy using the novel supramolecular DDS-type photosensitizers corresponds to highly selective treatment for tumors, including undetectable micro-lesions without any damage to surrounding normal tissues.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：光線力学療法 ナノメディシン 標的化診断・治療 生体イメージング 超分子 トランスレーショナルリサーチ がん ドラッグデリバリーシステム

1. 研究開始当初の背景

近年、標的化診断・治療 (Theranosis) への期待が高く、精密なドラッグデリバリーシステム (DDS) が求められている。しかし、体内への投与後、ミリメートルの精度で病変に集積する DDS はいまだ達成されていない。

申請者らは、DDS 型超分子として評価の高い高分子ミセルを用いて、患部選択的な集積性を発揮する DDS 型光増感剤を創製し (Fig. 1)、光線力学療法 (PDT) における優れた治療効果を実証してきた(1) (2) (3)。高分子ミセル型の超分子は、病変へのターゲティングに必要とされるサイズ (20-200 nm) に容易に合成でき、さらに外殻を形成するブロック共重合体の高分子鎖の設計自在性により EPR 効果(*1)を格段に向上させることが可能で、患部選択的な集積性の発現に大きく寄与する(4)。

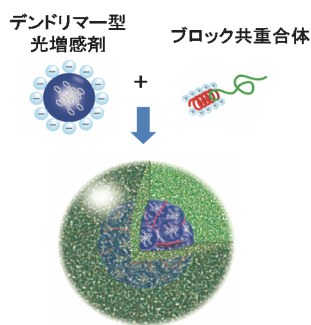


Fig. 1 デンドリマー型光増感剤内包高分子ミセル (~ 30 nm)

さらに申請者らは最近、革新的な Nano DDS カプセルとして機能するピクソーム (PICsome) を創製した (5) (6) (Fig. 2)。静電相互作用に基づく自己組織化によって形成されるポリマー型ベシクルである PICsome は、混合、というきわめて単純な方法で、多岐にわたる種類の物質を容易に封入することができる。すでに量子ドット (QD) を封入した PICsome を合成し (特願 2010-117821)、優れた EPR 効果とがんへの選択的集積性を確認している。

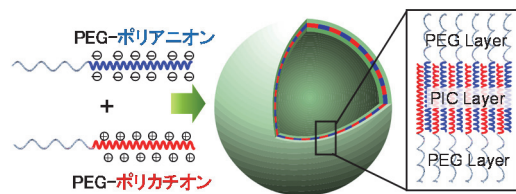


Fig. 2 静電相互作用で作るポリマー型中空粒子 PICsome

上述のように、光エネルギーによって活性酸素を産生する光感受性物質と高分子ミセルを組み合わせたり、蛍光標識物質である QD を PICsome へ封入したりすることなど、機能 (作用) 物質の超分子デバイスによる DDS 化により、ダブルターゲティング効果 (DDS と局所光照射) に基づく、確実性と安全性に優れた精密ナビゲーション診断・治療を実現できる可能性が開けてきた。

*1 EPR (Enhanced Permeability and Retention): がん組織は正常組織に比べて血管壁の透過性が亢進しており、数十~数百ナノメートルの小孔 (ポア) を有する一方で、リンパ系の構築が未発達であるために、高分子物質が集積し滞留しやすくなる効果。

2. 研究の目的

本研究では、我々の開発してきた超分子ドラッグデリバリーシステム (DDS) の機能拡張や集積効果の最大化を図り、光により活性化させることができる超分子デバイスを創製するとともに、最先端光学技術を有機的に統合させ、体内のいかなる部位にも対応可能な、増殖性疾患・炎症性疾患に対する次世代型診断・治療技術を開発する。本研究で開発する超分子デバイスによって、周囲の正常組織を傷害することなく、通常観察では検知できない微小な病変を含め、選択的な増殖性病変の治療が可能となる。

3. 研究の方法および4. 研究成果

3&4-1. NanoDDS 型光増感剤の開発

3&4-1-1. PICsome を Nano キャリアとして用いる場合

3&4-1-1-1. 腫瘍集積性における粒径依存性の検討(7)

EPR 効果に基づく原理をもってがんへの選択的集積性を高める目的においては、そのキャリアサイズが重要である。他方、PICsome では、その粒径を精緻にサイズ制御することができるので、化学的には同じ性状の外殻をもった、粒径違いの PICsome を合成することができる(8)。そこで、PICsome の優れたサイズ制御性を利用して、Nano キャリアの粒径サイズによる腫瘍集積性および血中滞留性について検討した。

1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (EDC) で架橋 (クロスリンク) された環境耐性の高い PICsome を合成して、生体内検知のために Cy5 で標識した。5つの粒子サイズに調整された (102, 158, 197, 256, 298 nm) Cy5-labeled PICsome および 38 nm の粒子サイズの Cy5-PIC micelle を大腸がん細胞 (C-26) を移植した担がんマウスに静脈注射してその動態を調べた。

その結果、最も高い血中滞留性を示したのは粒径 158 nm の PICsome であった (Fig. 3)。小さい粒径の PICsome では腫瘍への集積性が高く脾臓への集積性は低かった一方で、大きい粒径の PICsome では逆の関係が見られた。

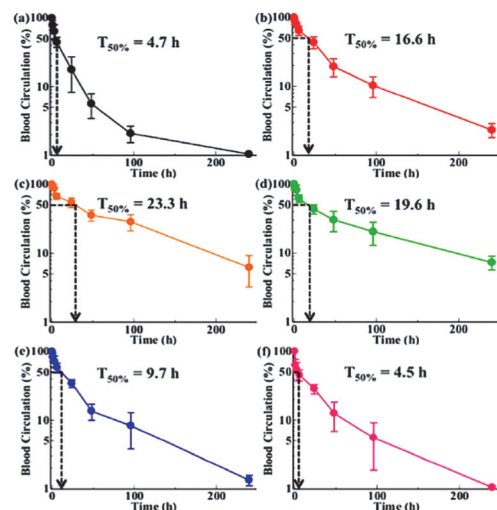


Fig.3 Blood circulation profile of Cy5-PIC micelles and cross-linked Cy5-Nano-PICsomes: PIC-38 (a), PIC-102 (b), PIC-158 (c), PIC-197(d), PIC-256 (e), PIC-298 (f) (n = 3) (7)

(Fig. 4)。そして、粒径 150 nm 付近で鋭いカットオフポイントが認められた。

以上の結果より、腫瘍集積性の高い Nano キャリアは粒径が 150 nm 付近以下であることが必要であるが、一方でそれより小粒径の場合は、血中循環から速やかに除去されることがわかった。粒径を調節することで PICsome が異なる用途のドラッグデリバリーにも有用なキャリアとなりうることを示された。

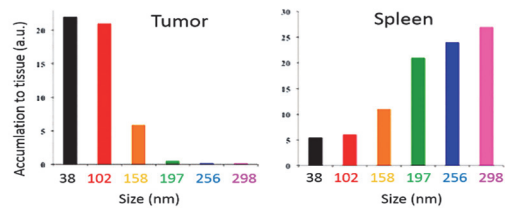


Fig. 4 Accumulation of PICsomes into tissues (Tumor and Spleen) dependent on the size of PICsomes. Ref(7) modified.

3&4-1-1-2. PDT 効果の検討(9)

PICsome に光増感剤を搭載したものを合成して細胞内取り込みおよび PDT 効果について調べた。

粒径約 100 nm の PICsome に光増感剤である Al(III) phthalocyanine chloride disulfonic acid (AIPcS2a) を封入した (11%(w/w)) AIPcS2a-PICsome を作製した。肺癌細胞 (A549) への取り込みを計測したところ、Free AIPcS2a に比して 3 倍程度の取り込み増加が見られた (Fig. 5a)。取り込み機構は、Clathrin を介する Endocytosis および Macro-pinocytosis を介する経路を主とすることが示唆された (Fig. 5b)。

そして、細胞内での PICsome は Lysosome 内に取り込まれていることがわかった (Fig. 5c)。さらにこの状態で AIPcS2a の吸収波長である 680 nm の光を照射(100 mW/cm²)してやると、AIPcS2a 由来の蛍光が 40 倍近く増強した。これは AIPcS2a と光による化学反応によって発生した活性酸素が PICsome および Lysosome 膜を破壊して、中から AIPcS2a が放出(Photoinduced release: PCI)されたことを示唆している。

さらにこの状態で AIPcS2a の吸収波長である 680 nm の光を照射(100 mW/cm²)してやると、AIPcS2a 由来の蛍光が 40 倍近く増強した。これは AIPcS2a と光による化学反応によって発生した活性酸素が PICsome および Lysosome 膜を破壊して、中から AIPcS2a が放出(Photoinduced release: PCI)されたことを示唆している。

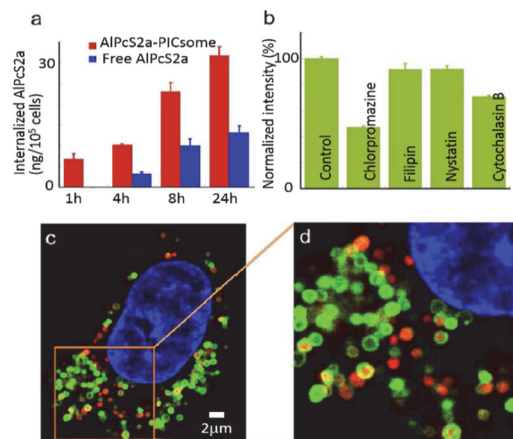


Fig. 5 Cellular uptake and internalization pathways of AIPcS2a-PICsomes. (a) Amounts of internalized AIPcS2a by A549 cells after 1, 4, 8, and 24 h of exposure to 1.0 ug/mL free AIPcS2a and AIPcS2a-PICsomes, respectively. (b) Normalized fluorescence intensity from AIPcS2a-PICsomes in A549 cells without (control) or with various inhibitors, including chlorpromazine (10 ug/mL), filipin (5ug/mL), cytochalasin B (40 ug/mL), and nystatin (10 ug/mL), quantified by flow cytometry. (c) In vitro confocal imaging of subcellular distribution of AIPcS2a-PICsomes(red) in A549 cells prestained by CellLight Lysosomes-GFP(green). Nuclei were stained with Hoechst 33342 (blue). (d) Enlarged view of selected area in (c).(9)

次に、PDT 効果について検証した。A549 細胞に AIPcS2a-PICsome または Free AIPcS2a を添加したのち、光照射をおこない MTT assay による細胞数を計測した。その結果、AIPcS2a-PICsome を用いた PDT は、Free AIPcS2a を用いた PDT の 2-3 倍高い殺細胞効果が認められた (Fig. 6)。

結論として、光増感剤 (AIPcS2a) が封入された PICsome は、細胞内に容易に取り込まれ、光照射によって細胞質内に光増感剤 (AIPcS2a) を放出 (PCI 効果) する。放出された光増感剤 (AIPcS2a) は光との化学反応によって活性酸素を産生し、光増感剤 (AIPcS2a) 単独の場合 PDT に比して 2-3 倍強い殺細胞効果を発揮した。このことはさらに、PICsome が PCI 効果によってさまざまな薬剤の細胞内への随意放出機構として機能することを示唆する。

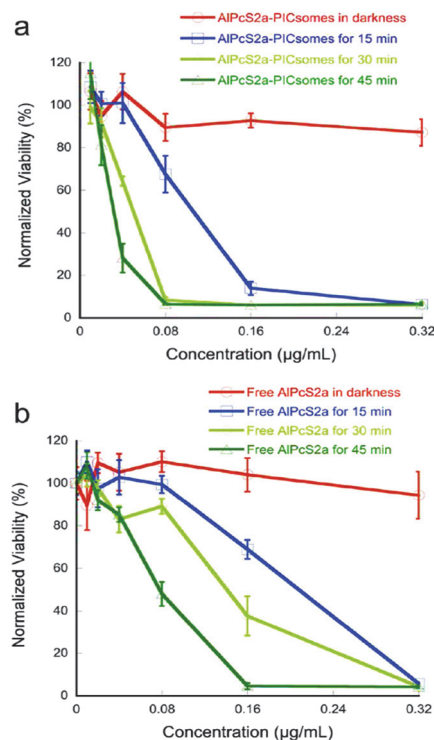


Fig. 6 Photocytotoxicity of (a) AIPcS2a-PICsomes and (b) free AIPcS2a against A549 cells, analyzed by MTT assay. The A549 cells were incubated with AIPcS2a-PICsomes and free AIPcS2a for 24 h, followed by 15, 30, and 45 min photoirradiation with a halogen lamp equipped with a bandpass filter (400-700 nm) (fluence rate: 3.0 mW/cm²; irradiation time: 15, 30, and 45 min; fluence: 2.7, 5.4, and 8.1 J/cm²). (9)

3&4-1-2. 高分子ミセルを Nano キャリアとして用いる場合

3&4-1-2-1. 高分子ミセル型光増感剤におけるミセル外殻の架橋状態と細胞内取り込みおよび活性酸素産生能力との関係(10)

申請者らは以前より、光増感剤として dendrimer-type Phthalocyanine (DPc) をミセルに封入した DPc ミセル (DPc/m) を用いた PDT が従来薬の光増感剤である Photofrin よりも高い PDT 効果を発揮し、他方で皮膚光線過敏などの副作用を低減することを報告してきた(2)。本研究を進めていくうちに、ミセルの細胞内の取り込み程度や照射した際の活性酸素産生量が PDT 効果に大きく影響することが明らかになってきた。

そこでこれらを詳細に調査するために、今回、ミセル外殻の架橋 (クロスリンク) 状態を変化させ、外殻の「硬さ」を制御した際の細胞内取り込みや活性酸素産生量を調査し、PDT 効果を最大とする至適「硬さ」について検討した。

Thiol 基を配した Poly(ethylene glycol)-poly(L-lysine) block copolymer (PEG-PLys(IM)) を 13%, 28%, 39% の割合で含む各 PEG-PLys 溶液と DPc を PBS 内で混和 (w/w = 2.2/1) させて架橋型 DPc/m (DPc/m/c) を合成した。Thiol 基の割合に応じて Block copolymer (ブロック共重合体) 同士が Disulfide 結合により架橋するため、PEG-PLys(IM) の割合が高いほど外的環境耐性が高い。

DPc 構造の一部を ^{125}I で標識した DPc, DPc/m, DPc/m/c を用いて肺がん細胞 (A549) への取り込みを調べたところ、Fig. 7 に示すように DPc/m は DPc の 9 倍近く取り込まれ、架橋することによって取り込みはさらに増大して架橋割合が 28% のときに最大取り込みを示した。架橋によってミセル構造が安定化することが取り込み率を高めたことが推測された。

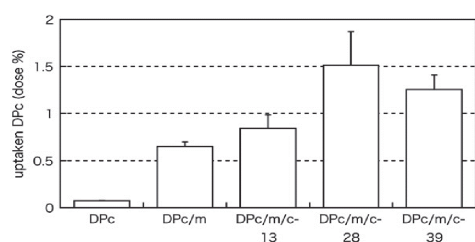


Fig. 7. Cellular uptake of ^{125}I -labeled DPc, DPc/m and DPc/m/c in A549 cells. (10)

次に、光増感剤に照射した際に産生される活性酸素量の架橋による影響を見た。活性酸素量は消費される酸素量によって評価した。Fig. 8 に示すように、1000 s 間照射すると、DPc/m は DPc に比して酸素消費量が少し増加した (消費総量で 61%, 55%)。DPc/m/c ではさらに増大して、架橋割合 39% のものが最大の酸素消費を示した。(消費総量で 91%)。

次に PDT 効果について調べた。照射密度が 10.8 J/cm^2 の際の IC_{50} (uM) は、8.0, 0.8, 0.05, 0.07, 0.4 (それぞれ、DPc, DPc/m, DPc/m/c-13,

DPc/m/c-28, DPc/m/c-39) で、架橋割合が 13% および 28% のものを用いた場合に最も低用量で殺細胞効果を発揮した。

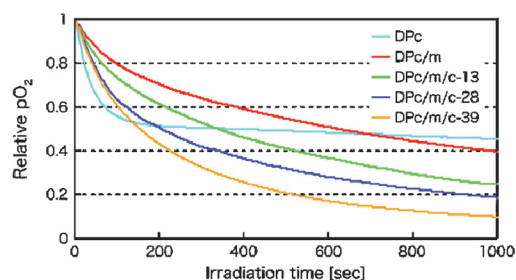


Fig. 8. Relative oxygen partial pressure change in 10 mM phosphate buffered solution (pH 7.4) containing 10% FBS with 13.4 uM DPc, DPc/m and DPc/m/c after the photoirradiation. (10)

結論として、DPc/m の架橋によって細胞内取り込みならびに活性酸素産生量は増加し、PDT による殺細胞効果は増大した。ただし、PDT 効果と架橋割合は単調な正相関ではなく、至適な架橋割合 (13%, 28%) が存在することが明らかとなった。架橋割合 39% の場合は、構造安定性が過度に高くなって照射による構造変化が起こりにくくなり、細胞内小器官を十分な傷害することが出来なかったと推測している。本所見は光増感剤の Nano キャリアを設計する上で重要な示唆を与える。

3&4-1-2-2. 複数の機能を搭載できるマルチコンパートメント型高分子ミセルを用いた光増感剤の創製(11)

申請者らは、新たな NanoDDS プラットフォームとして、複数の機能分子を搭載することが可能なマルチコンポーネント型高分子ミセルを開発した。これによりたとえば、診断プローブと治療プローブなどを同一の Nano キャリアに搭載し、患部へ同時に送達することができるようになる。

本マルチコンパートメント型高分子ミセルの特徴は、Interpolyelectrolyte complex (IPEC) 構造を土台 (反応の場) にして、異なる機能を有する分子プローブを結合させることを可能にしたことにある。

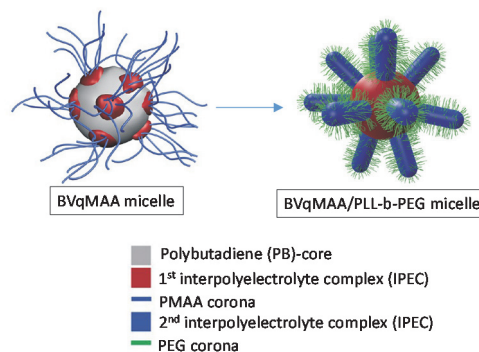


Fig. 9 BVT (polybutadiene-block-poly(2-vinylpyridine)-block-poly-(tert-butyl methacrylate)) triblock terpolymer is quaternized and hydrolyzed in dioxane to give amphiphilic BVqMAA. After photosensitizer addition, self-assembly to micelles takes place through the exchange of solvent from

dioxane to PBS buffer. Complexation with PLL-b-PEG diblock copolymers and subsequent crosslinking of PMAA with PLL yields PEGylated micelles (BVqMAA/PLL-b-PEG). Ref (11) modified.

今回の研究では Fig. 9 に示すように、まず疎水基である Polybutadiene (PB) を核として光増感剤である Porphyrizin を封入した PB-core を形成させ、その IPEC 部位に負に荷電した Poly(methacrylic acid) (PMAA) 搭載したコロナ型ミセル (BVqMAA micelle) を合成した。さらに PMAA 部分に正に荷電した Poly(ethylene glycol)-block-poly(L-lysine) (PLL-b-PEG) を反応させて PEG 化することによって PEG コロナを有し Bottlebrush-on-sphere 型の形態を呈するマルチコンパートメント型高分子ミセル (BVqMAA/PLL-b-PEG micelle) を合成した。

本研究では、創製した BVqMAA/PLL-b-PEG micelle を血中投与した際の腫瘍への集積性ならびに PDT 効果について、PEG コロナの組成が及ぼす影響について検討した。

その結果、PMAA 部位を PLL-b-PEG と反応させて 100%PEG 化させることで血中滞留性は、50%PEG 化した場合に比して 10 倍以上延長した。それに伴って PDT 効果も増強し、100%PEG 化した BVqMAA/PLL-b-PEG micelle を用いた PDT では腫瘍増殖をほとんど抑制することが出来た。他方、PMAA 部分の長さによる上記の生物学的効果に対する影響は小さく、PMAA のブロック長 (DP_{PMAA}) が 400 の場合と 1350 に比較においては、腫瘍への集積性に有意差は認められなかった。

BVqMAA micelle は、水溶性で正に荷電したブロック共重合体であれば、原理的にはいかなるものとも結合させることができるので、結合させたい分子プローブの設計自在性を高くすることが可能である。

3&4-2. PDT 用光学技術の開発

3&4-2-1. 均質光照射ファイバースコープ (12) (13)

腫瘍に対する PDT の従来の方法論は、光増感剤が集積している病変部にのみ局限して光照射することにより局所にだけ光化学反応が生じて抗腫瘍効果が発揮される。しかし、局所のみに限局して光照射することは容易ではない。そこで申請者らは、腫瘍が存在する領域を含めて臓器の広い範囲に均質な光照射を行う、という方法を着想した。上記した NanoDDS 型光増感剤では、正常部位への集積が従来の低分子量光増感剤と比べて劇的に低減できるので、正常部位での光化学作用による傷害はほとんど無視できる、という前提に立脚した発想である。この照射方法のメリットは大きく、臓器内に複数のがん病変がある場合や、がんがびまん性に臓器粘膜に広く分布している場合などの外科的切除の適用が困難な状況においても、本法はその治療原理に照らして適用可能である。

本研究では、上記した考え方に基づき均質光照射実現のための光ファイバースコープの

開発を行った。標的臓器として膀胱を選択した。これは膀胱がんは、多発性でしかもびまん性に増殖・浸潤する性質をもつため、上述した照射コンセプトを最大限に生かせるからである。

モデル動物としてラットを用いて、膀胱内腔を均質に光照射するために、ラット膀胱内腔の立体形状と光強度密度が一致する光が放出されるような光ファイバースコープを設計した。小動物用超音波イメージング装置を用いてラット膀胱の形状データを取得し、ラット膀胱内腔の立体形状に一致した光が出射されるよう光ファイバースコープの先端を Fig. 10 に示すような精密成型加工を施し、光分布が膀胱内腔に近似した、均質型照射ファイバースコープ (Homogenous Irradiation Fiber Probes: HIFiP) を作製することに成功した。

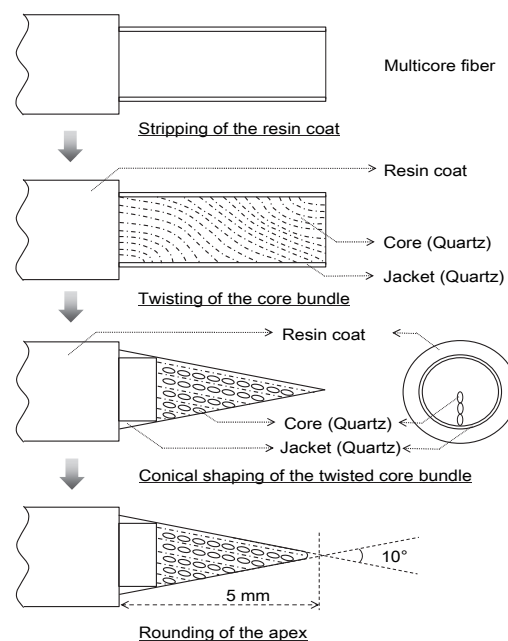


Fig. 10. Illustration of processing of the homogenous irradiation fiber probe (HIFiP). An outline of the processes is (1) stripping of the resin coat, (2) twisting of the core bundle, (3) conical shaping of the twisted core bundle, and (4) rounding of the apex. (12)

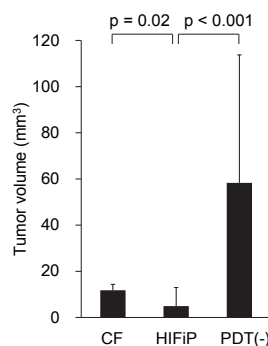


Fig. 11. Volume of tumors in the orthotopic bladder cancer model after PDT using either the control fiber (CF) or the homogenous irradiation fiber probe (HIFiP). Volume of tumors in the rats not treated with PDT is represented as PDT (-). (12)

HIFiP を用いてラット膀胱内に光照射したところ、膀胱粘膜表面面積の約 70% に光が照射され、コントロールファイバースコープを用いた場合の約 2 倍に達した。さらに正所性ラット膀胱がんモデルを用いて PDT を行ったところ、コントロールファイバースコープを用いた PDT の約 2

倍の効果増強を得ることが出来た (Fig. 11)

<文献>

1. Adv Drug Deliv Rev 2009; 61(4):327-338.
2. J Control Release 2009; 133(3):245-251.
3. Chem Mater 2007; 19:5557-5562.
4. Polymer Therapeutics II: Springer. 2006:67-101.
5. Angewandte Chemie International Edition 2007; 46(32):6085-6088.
6. Journal of the American Chemical Society 2006; 128(18):5988-5989.
7. Chem Commun (Camb) 2011; 47(21):6054-6056.
8. J Am Chem Soc 2010; 132(5):1631-1636.
9. Journal of the American Chemical Society 2013; 136(1):157-163.
10. J Control Release 2011; 155(3):449-457.
11. ACS nano 2014. (in press)
12. Lasers Surg Med 2012; 44(5):413-420.
13. 光学 2012; 41(11):561-567.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 10 件)

1. Nagata T, Masumoto K, Uchiyama Y, Watanabe Y, Azuma R, Morimoto Y, Katou F. Improved technique for evaluating oral free flaps by pinprick testing assisted by indocyanine green near-infrared fluorescence angiography. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 2014.(in press)
2. Synatschke CV, Nomoto T, Cabral H, Förtsch M, Toh K, Matsumoto Y, Miyazaki K, Hanisch A, Schacher FH, Kishimura A, Nishiyama N, Müller AHE, Kataoka K. Multicompartment Micelles with Adjustable Poly (ethylene glycol) Shell for Efficient In Vivo Photodynamic Therapy. ACS nano 2014. (in press)
3. Miyazaki K, Morimoto Y, Nishiyama N, Satoh H, Tanaka M, Shinomiya N, Ito K. Preconditioning methods influence tumor property in an orthotopic bladder urothelial carcinoma rat model. Molecular and Clinical Oncology 2014; 2(1):65-70.
4. Chen H, Xiao L, Anraku Y, Mi P, Liu X, Cabral H, Inoue A, Nomoto T, Kishimura A, Nishiyama N, Kataoka K. Polyion Complex Vesicles for Photoinduced Intracellular Delivery of Amphiphilic Photosensitizer. Journal of the American Chemical Society 2013; 136(1):157-163.
5. 守本祐司, 田中優砂光, 木下学. 【光線力学診断・治療の最新動向】 PDTにおける好中球の重要性. 日本レーザー医学会誌 2013; 34(2):133-137.
6. Miyazaki K, Morimoto Y, Nishiyama N, Maekawa Y, Hu WZ, Nakatate K, Kaneda K, Shinomiya N, Kataoka K. A novel homogeneous irradiation fiber probe for whole bladder wall photodynamic therapy. Lasers Surg Med 2012; 44(5):413-420.
7. 守本祐司, 西山伸宏, 片岡一則. ドラッグデリバリーシステムと光ファイバー技術を融合した光線力学治療. 光学 2012; 41(11):561-567.
8. 比留間瞳, 守本祐司, 宮崎幸造, 井上明季, 野本貴大, 福島重人, 四ノ宮成祥, 西山伸宏, 片

岡一則. デンドリマー型光増感剤内包高分子ミセルを用いた PDT, PDD. 日本レーザー医学会誌 2012; 33(2):104-109.

9. Anraku Y, Kishimura A, Kobayashi A, Oba M, Kataoka K. Size-controlled long-circulating PICsome as a ruler to measure critical cut-off disposition size into normal and tumor tissues. Chem Commun (Camb) 2011; 47(21):6054-6056.
10. Herlambang S, Kumagai M, Nomoto T, Horie S, Fukushima S, Oba M, Miyazaki K, Morimoto Y, Nishiyama N, Kataoka K. Disulfide crosslinked polyion complex micelles encapsulating dendrimer phthalocyanine directed to improved efficiency of photodynamic therapy. J Control Release 2011; 155(3):449-457.

〔学会発表〕 (招待講演のみ計 6 件)

1. 守本祐司. ヘム代謝関連内因性蛍光物質の光学的検知による新しい腫瘍イメージング. 第17回酸素ダイナミクス研究会. 2013.08. 弘前
2. 守本祐司. 次世代型光線力学療法. H 2 4 年度第4回光情報技術研究会. 2013.03. 大阪
3. 守本祐司. 光を使ったがん治療. 2012年度東京電機大学公開講座. 2012.10. 東京
4. 守本祐司 他. 病変特異的集積を示す光応答型超分子と内視鏡蛍光分光イメージングシステムを用いたがんの早期診断・治療. 第51回日本生体医工学会大会. 2012.05. 福岡
5. 守本祐司 他. 超分子デバイスと光技術を駆使したがんの診断・治療システムの開発. 第21回日本光線力学学会学術講演会. 2011.07. 大阪
6. N. Nishiyama et al. Light-responsive nanodevices for imaging and therapy of malignant tumors. FIRST International Symposium Medical Innovation of 21st Century. 2011. 06. Tokyo.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

守本 祐司 (MORIMOTO, Yuji)
防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・准教授
研究者番号：10449069

(2) 研究分担者

西山 伸宏 (NISHIYAMA, Nobuhiro)
東京工業大学・資源化学研究所・教授
研究者番号：10372385

(3) 研究分担者

岸村 顕広 (KISHIMURA, Akihiro)
九州大学・工学 (系) 研究科 (研究院)・准教授
研究者番号：70422326

(4) 研究分担者

伊藤 敬一 (ITO, Keiichi)
防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・准教授
研究者番号：90260091