

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23300361

研究課題名(和文) HDAC分子標的エピジェネティクスPET診断の基礎及び臨床的応用

研究課題名(英文) Development and Assessment of HDAC Targeted PET Imaging

研究代表者

西井 龍一 (NISHII, RYUICHI)

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号：60463212

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 17,000,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝子発現過程にて必須であるヒストン蛋白の脱アセチル化反応に着眼し、その反応を担う酵素・HDACの基質となる分子イメージング 18F-FAHA PETの、基礎研究並びに臨床応用展開を通じてエピジェネティクスPET診断法の確立を目指す研究である。

本研究では18F-FAHAの合成に成功し、18F-FAHA-PETに向けた検討を行った。その結果、18F-FAHA-PETはHDAC阻害剤治療戦略における画像Biomarkerとして癌診療ならびに脳神経疾患患者の層別化やテーラーメイド治療に大いに寄与する医療画像情報として有望であることがわかった。

研究成果の概要(英文)：Epigenetic modifications mediated by histone deacetylases (HDACs) play important roles in the mechanisms of different neurologic diseases and HDACs have shown promise in therapy.

However, pharmacodynamic profiles of many HDACs in the brain remain largely unknown due to the lack of validated methods for noninvasive imaging of HDAC expression-activity. In this study, radiosynthesis of novel PET tracer of [18F]FAHA, a novel HDAC substrate and assessment the efficacy of [18F]FAHA PET imaging was performed. And also, [18F]fluoroacetate, the major radio-metabolite of [18F]FAHA was focused on for brain imaging using animal study. PET imaging with [18F]FAHA reflects the level of expression-activity of HDAC class IIa enzymes. The results suggest that the HDAC inhibitor may have efficacy, especially in the acute phase of the ischemic stroke and that the [18F]FAHA-PET and [18F]fluoroacetate-PET imaging are quite useful for providing a new therapeutic strategy in ischemic stroke.

研究分野：画像診断学

キーワード：ヒストン脱アセチル化酵素 PET画像診断 分子標的 分子イメージング トランスレーショナルリサーチ

### 1. 研究開始当初の背景

遺伝子発現過程ではヒストンアセチル化酵素(histone acetyl transferase: HAT)とヒストン脱アセチル化酵素(histone deacetylase: HDAC)による触媒反応が密接に関与し極めて重要な役割を担っている。近年、遺伝子発現におけるエピジェネティックな要因で最も重要なこのヌクレオソーム構造変化に着目し、ヒストンの脱アセチル化反応を阻害し、結果として抗腫瘍作用を示すHDAC阻害剤が脚光を浴びている。その詳細な機序解明は現在も多くの研究が継続中であるが、HDAC阻害による転写促進の結果p21やp53等の遺伝子発現の増加やHSP90の関与等による細胞周期の停止やアポトーシス誘導活性が報告されており[Minucci, S., Nat Rev Cancer, 2006]、suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)に代表されるHDAC阻害剤は、抗腫瘍作用をもつ新規分子標的治療として有望視されている。HDAC阻害剤の抗腫瘍効果に関しては乳癌・大腸癌・白血病・悪性リンパ腫などへの効果が報告され一部薬剤に関しては臨床応用もすでにはじまっている[Gore, S. D., et al: Cancer Res, 2002, Johnstone, R. W., et al: Cancer Cell, 2003, Kelly, W. K., et al: J Clin Oncol, 2006]。しかしHDAC阻害剤の研究開発が盛んに行われているにも関わらず、HDACの癌組織でのHDAC活性に関するBiomarkerや評価法がまだ臨床的に確立されておらずHDAC阻害剤の臨床試験での妨げとなっている。特にHDAC阻害剤の最大投与量と副作用発現の評価や薬物動態や薬力学に関する生体での評価は困難である[Chavez-Blanco, A., et al: Mol Cancer, 2005]。我々はこれまでHDACの基質となる新規「分子イメージング」PET薬剤を開発し、HDAC活性度を指標とし半定量化しうる新規PET画像診断法の確立に取り組んでおり、科学研究費助成(基盤研究(B)(一般))(課題:20390335)のもと相応の知見を積み重ね、2010年米国核医学会年会最優秀発表賞を受賞するなど一定の研究成果を挙げてきた。

### 2. 研究の目的

本研究では、遺伝子発現過程をターゲットにした新規分子イメージングPET薬剤の開発と画像解析法の確立を目標としたトランスレショナルリサーチを行う。HDAC酵素に着目し、その基質となるPET薬剤 $^{18}\text{F}$ -FAHAを合成しHDAC活性度を半定量化しうるエピジェネティクスPET画像診断法確立に向けた検討を行い、腫瘍疾患のみならず脳神経疾患も対象にした検討も推し進めていく。

### 3. 研究の方法

(1) 臨床応用に向けた6-([ $^{18}\text{F}$ ]fluoroacetamide)-1-hexanoicanilide ( $^{18}\text{F}$ -FAHA)合成法の最適化

$^{18}\text{F}$ -FAHAの標識合成に関しては、6-amino hexanoic acidを前駆体として放射性フッ素( $^{18}\text{F}$ )標識を行い $^{18}\text{F}$ -FAHAを合成する。 $^{18}\text{F}$ -fluorideの $\text{BuN}_4^{18}\text{F}$  あるいは $\text{K}^{18}\text{F}$ /kryptofix溶液と前駆化合物を本薬剤合成専用準備したPET薬剤合成装置にて図1に示す化学反応で行う。この標識合成には理研神戸研究所内にて基本的合成法の確立は達成済みであるが、臨床使用を目指す上では、自施設内のサイクロトロンにて、安全で安定した合成・精製が出来るように詳細検討を継続していく必要がある。また、 $^{18}\text{F}$ -FAHA以外のHDACを標的とした診断薬のスクリーニングと合成を、これまでの手法[Sankaranarayanapillai, M., et al: Mol Cancer Ther, 2006]を用いながら検討を行っていく。

#### (2) サルを用いた $^{18}\text{F}$ -FAHA PET検査

前臨床段階として、サルを用いその有用性検討を継続して行っていく。霊長類での $^{18}\text{F}$ -FAHA体内分布、代謝物解析、画像検査としての妥当性を検証する。サルをイソフルレン吸入麻酔及び心電図、呼吸、体温の管理下、 $^{18}\text{F}$ -FAHA(37MB/kg)を静脈注射し、PETダイナミックスキャン及び全身像を撮像する。経時的に得られる全身像と体内分布を詳細に検討し、将来の臨床応用に向けた $^{18}\text{F}$ -FAHA PET検査の至適撮像条件の最適化等を図る。また、画像検査と平行して静脈採血を随時行い、血漿中の $^{18}\text{F}$ -FAHA あるいはその他 $^{18}\text{F}$ 標識代謝物をHPLC法にて解析し、本トレーサの霊長類での代謝解析を行う。PETデータや採血データを基に本トレーサの薬物動態解析も行う計画である。

#### (3) $^{18}\text{F}$ -FAHAの毒性試験と放射線被曝線量シミュレーション

上述の如く $^{18}\text{F}$ -FAHA-PETの臨床応用に向けた検討をすると同時に投与薬剤の動物モデルに対する毒性試験や放射線被曝線量計算により生体への安全性を検証する。毒性試験についてはマイクロドージングコンセプトに基づいた検討を行う。特に放射線被曝線量計算では、投与放射能とPETダイナミック画像データの全身の関心領域の放射能カウントから得られる各臓器の放射能残存及び排泄の経時変化を専用のソフトウェアに入力しヒトにおける放射線被曝線量のシミュレーションを行い $^{18}\text{F}$ -FAHA PETの適正を確認する。

#### (4) 動物を用いた $^{18}\text{F}$ -FAHA-PET画像化とHDAC活性半定量のための画像解析法開発

臨床研究準備とともに、基礎的検討をさらに追究していく。腫瘍細胞を用いた $^{18}\text{F}$ -FAHAのHDAC活性に応じた癌細胞集積性や集積機序解明の検討結果を基に、マウス及びラットを用いた $^{18}\text{F}$ -FAHA-PETの有用性検討と画像解析法開発さらには将来の臨床応用を視野に入れた基礎検討を行っていく。また加齢や脳神経疾患モデルマウスを用いた脳機能イメージングの応用に向けた基礎的研究をこれま

で同様に継続して行う。

動物を用いた  $^{18}\text{F}$ -FAHA-PET 検査  
担癌動物モデルを作成し PET 画像検査に供する。実験時の動物はすべて麻酔管理の下に行う。 $^{18}\text{F}$ -FAHA を尾静脈より注射し、動物用 PET 装置にて動的イメージングを行う。PET データ収集後は専用ソフトウェアにて画像再構成し至適 PET 画像作成を模索する。そして、投与した薬剤の体内動態を非侵襲的にかつ繰り返し画像化・定量化できるという PET 検査の特徴を利用し、 $^{18}\text{F}$  の放射能減衰した後に、同じモデル動物を用いた HDAC 酵素阻害剤 (SAHA) 負荷時の  $^{18}\text{F}$ -FAHA-PET 画像検査を行い、 $^{18}\text{F}$ -FAHA-PET 画像の SAHA による集積阻害効果も検討する。また加齢や脳神経疾患モデルマウスを用いた脳機能イメージングの応用も同様の手法で行っていく。

$^{18}\text{F}$ -FAHA の代謝解析と組織集積性の検討

既に述べた通り、生体内に投与された  $^{18}\text{F}$ -FAHA は細胞内 HDAC 酵素により  $^{18}\text{F}$ -フルオロ酢酸に代謝され、その後細胞内に滞留すること確認されている。これら PET 検査を実施すると同時に動物の大腿動静脈にシャントを外科的に作成し、PET 検査中随時採血し、血漿中の  $^{18}\text{F}$ -FAHA や  $^{18}\text{F}$ -フルオロ酢酸或いはその他  $^{18}\text{F}$  標識代謝物を HPLC 法にて解析し、PET 画像から算出される腫瘍内放射能カウントと詳細に比較検討する。そして  $^{18}\text{F}$ -FAHA 投与早期の HDAC 酵素反応を反映するイメージ相、そして投与後期の  $^{18}\text{F}$ -FACE の細胞内メタボリック・トラッピングによる細胞内蓄積・滞留を反映するイメージ相をそれぞれ区別し応用できる画像解析法を開発する。加えて、腫瘍集積性や脳集積を 3 コンパートメントモデルにあてはめた動態解析を、得られた画像の画素毎に実施して得られるパラメトリック画像を算出することで、 $^{18}\text{F}$ -FAHA の HDAC の活性度に応じた集積・Ki 値を表す機能画像評価法の確立も試みる。

#### 4. 研究成果

##### (1)

$^{18}\text{F}$ -FAHA の合成法検討

コンピュータ分子設計に基づき、ドッキングスタディ検討などで得られた複数の候補化合物に対して HDAC による脱アセチル化反応性を検討した結果、HDAC 阻害薬：SAHA の類似体である

6-(fluoroacetamide)-1-hexanoicanilide (FAHA) を、本研究における新規分子イメージングプローブとして選択した。

6-([ $^{18}\text{F}$ ]fluoroacetamide)-1-hexanoicanilide ( $^{18}\text{F}$ -FAHA) の標識合成は、6-amino hexanoic acid を前駆化合物として放射性フッ素 ( $^{18}\text{F}$ ) 標識を行った。標識合成は自施設内のサイクロトロンで生成する  $^{18}\text{F}$ -fluoride の  $\text{BuN}_4^{18}\text{F}$  或いは  $\text{K}^{18}\text{F}$ /kryptofix 溶液と前駆化合物を本薬剤合成専用に準備した PET 薬剤合成

装置にて行った。将来の臨床応用を目指す上では、高標識率で高比放射能の  $^{18}\text{F}$ -FAHA 合成法が必要であり、そのためには反応溶液や触媒、温度等の種々の反応条件や分離溶媒選択さらには HPLC を用いた至適分離・精製方法に関する詳細な検討を繰り返し行い、簡便で安全かつ効率の良い放射性フッ素標識合成法を確立した。(総合成時間 100 分、標識率 15%、放射化学的純度 97%以上)

##### (2)

サルを用いた画像化検討、薬剤の肝、腎への集積排泄が認められた他、脳集積も認められた。薬剤動態検討や臨床使用時の放射線被曝予想シミュレーションの結果、ヒトに  $^{18}\text{F}$ -FAHA 3.7MBq/kg を投与しても、現在臨床応用されている  $^{18}\text{F}$ -FDG PET と同程度の被ばく線量であることが算出された。実験動物の加齢や脳代謝の変化、また脳血管障害モデル動物の脳代謝変化と  $^{18}\text{F}$ -FAHA 脳神経集積変化の関連が脳内 HDAC の局在と活性と密接に関連していることを示唆するデータが得られた。サルを用いた画像化検討をさらに重ねた結果、血漿中の  $^{18}\text{F}$ -FAHA 或いはその他  $^{18}\text{F}$ -標識代謝物を HPLC 法にて解析した結果、主たる体内代謝物  $^{18}\text{F}$ -フルオロ酢酸が脳内に滞留することが分かった。 $^{18}\text{F}$ -FAHA PET の臨床応用への期待が確認された。

##### (3)

正常マウス脳切片や腫瘍細胞を用いた薬剤集積実験では、 $^{18}\text{F}$ -FAHA は生体内で HDAC の基質となり脳へ集積し滞留することが確認された。また動物実験では、 $^{18}\text{F}$ -FAHA は投与後速やかに体内 HDAC との反応により  $^{18}\text{F}$ -フルオロ酢酸に代謝されることが TLC や HPLC を用いた代謝物解析検討で確認された。

実験動物の加齢や脳代謝の変化、また脳血管障害モデル動物の脳代謝変化と  $^{18}\text{F}$ -FAHA 脳神経集積変化の関連が脳内 HDAC の局在と活性と密接に関連していることを示唆するデータが得られた。さらに検討をすすめた結果、脳血管障害モデルでの超急性期脳集積は  $^{18}\text{F}$ -FAHA の代謝体である  $^{18}\text{F}$ -フルオロ酢酸の脳神経細胞内集積の寄与が大きいことが示唆された(第 8 回日本分子イメージング会総会・学術集会最優秀発表賞・受賞)。この集積にはモノカルボン酸トランスポーターが関与しているのではないかというデータが得られた。おそらく急性障害からの脳神経保護作用に関わる FACE 集積亢進であることを示唆する実験結果が得られた。(脳血管障害モデルにモノフルオロ酢酸を投与すると脳神経麻痺の軽減、回復現象を確認している)。

##### (4)

$^{18}\text{F}$ -FAHA の体内動態を知る上で、その代謝物である  $^{18}\text{F}$ -フルオロ酢酸の動態を追究する必要がある。そのため、基礎研究成果をもとに  $^{18}\text{F}$ -フルオロ酢酸 PET を臨床応用しはじめ、

臨床研究第一相試験まで研究展開した。その結果腫瘍 PET イメージングとして有望であることが示唆された。脳神経診断についても現在解析中である。

( 5 )

<sup>18</sup>F-フルオロ酢酸の脳内集積機序を<sup>18</sup>F-FAHA-PETに引き続き検討した結果、脳虚血状態において<sup>18</sup>F-フルオロ酢酸は虚血早期より病巣に集積亢進することが分かった。しかもその集積機序は脳障害後の活性化グリアの遊走よりも早い時期の現象であることも判明し、<sup>18</sup>F-フルオロ酢酸 PET は急性期脳虚血画像診断が期待できる結果と考えられた。これはこれまでに報告のないデータであり、現在その検証作業や更なる集積機序解明研究を継続中である。

( 6 )

<sup>18</sup>F-trifluoro FAHA が<sup>18</sup>F-FAHA よりも脳神経集積に有望であるという実験結果が得られた。これは米国の Gelovani 博士との共同研究成果として得られた。これを受け、新規化合物の組成検討や<sup>18</sup>F-trifluoro FAHA の原料合成や放射線合成検討に着手した。これは今後の検討に引き継いでいく。現在、合成法の資料や合成原料の入手も手配済みである。

( 7 )

FDG-PET 検査のような生体内代謝を短時間かつ非侵襲的に全身画像化でき今や腫瘍診療に必須の「分子イメージング」は、画像化の標的となる分子や生体代謝の選択が最重要となる。本研究のように遺伝子発現過程を Biomarker として着目し、腫瘍組織内や脳神経における HDAC 活性の可視化を目指す画像診断研究は世界でも数少なく、新規性や臨床的有望性共に高いと考える。このような「分子イメージング」PET 検査によるアプローチは、生体内の分子レベルの代謝情報を非侵襲的に画像化し、標的疾患の早期診断に加え腫瘍や難治脳神経疾患治療の前夜や治療後の経過観察において繰り返し行うことができる利点も具備するため、臨床において非常に望まれる診療画像情報である。とりわけ HDAC 阻害剤の治療効果予測や効果判定により HDAC 阻害剤適応患者の層別化が可能となり、個々の患者に対してテーラーメイド治療としての治療戦略決定に大きく寄与し得る「エピジェネティクス PET 診断法」と考える。本研究の成果は、疾患の分子標的治療戦略である HDAC 阻害薬のさらなる開発・応用に密接に結びつき、橋渡し研究の一翼を強力に推進すると確信する。

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 9 件 )

Takemoto K, Hatano E, Nishii R, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Yamauchi H, Matsumura K, Zaima M, Toriguchi K, Tanabe K, Kitamura K, Seo S, Taura K, Endo K, Uemoto S, Higashi T. Assessment of [(18)F]-fluoroacetate PET/CT as a tumor-imaging modality: preclinical study in healthy volunteers and clinical evaluation in patients with liver tumor. *Ann Nucl Med.* 28 371-380 2014. doi: 10.1007/s12149-014-0823-z. 査読有

Nishii R, Higashi T, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Yamauchi H, Motoyama H, Kawakami K, Nakaoku T, Nohara J, Okamura M, Watanabe T, Nakatani K, Nagamachi S, Tamura S, Kawai K, Kobayashi M. Diagnostic usefulness of an amino acid tracer, -[N-methyl-(11)C]-methylaminoisobutyric acid ( (11)C-MeAIB), in the PET diagnosis of chest malignancies. *Ann Nucl Med.* 27 808-821 2013. doi: 10.1007/s12149-013-0750-4. 査読有

Yoshii Y, Furukawa T, Oyama N, Hasegawa Y, Kiyono Y, Nishii R, Waki A, Tsuji AB, Sogawa C, Wakizaka H, Fukumura T, Yoshii H, Fujibayashi Y, Lewis JS, Saga T. Fatty acid synthase is a key target in multiple essential tumor functions of prostate cancer: uptake of radiolabeled acetate as a predictor of the targeted therapy outcome. *PLoS One.* 31 e64570 2013. doi: 10.1371/journal.pone. 査読有

Kobayashi M, Hashimoto F, Ohe K, Nadamura T, Nishi K, Shikano N, Nishii R, Higashi T, Okazawa H, Kawai K. Transport mechanism of (11)C-labeled L- and D-methionine in human-derived tumor cells. *Nucl Med Biol.* 39 1213-1218 2012. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2012.06.006. 査読有

Yamauchi H, Higashi T, Kagawa S, Nishii R, Kudo T, Sugimoto K, Okazawa H, Fukuyama H. Is misery perfusion still a predictor of stroke in symptomatic major cerebral artery disease? *Brain.* 135 2515-2526 2012. doi: 10.1093/brain/aws131. 査読有

Nishii R, Tong W, Wendt R 3rd, Soghomonyan S, Mukhopadhyay U, Balatoni J, Mawlawi O, Bidaut L, Tinkey P, Borne A, Alauddin M,

Gonzalez-Lepera C, Yang B, Gelovani JG. Pharmacokinetics, metabolism, biodistribution, radiation dosimetry, and toxicology of (18)F-fluoroacetate ((18)F-FACE) in non-human primates. *Mol Imaging Biol.* 14 213-224 2012. 10.1007/s11307-011-0485-3. 査読有

Yeh HH, Tian M, Hinz R, Young D, Shavrin A, Mukhapadhyay U, Flores LG, Balatoni J, Soghomonyan S, Jeong HJ, Pal A, Uthamanthil R, Jackson JN, Nishii R, Mizuma H, Onoe H, Kagawa S, Higashi T, Fukumitsu N, Alauddin M, Tong W, Herholz K, Gelovani JG. Imaging epigenetic regulation by histone deacetylases in the brain using PET/MRI with <sup>18</sup>F-FAHA. *Neuroimage* 64 630-639 2013. 10.1016/j.neuroimage.2012.09.019. 査読有

Kobayashi M, Mori T, Kiyono Y, Tsujikawa T, Maruyama R, Higaki Y, Shikano N, Nishii R, Kawai K, Kudo T, Okazawa H. Appropriate parameters of the ordered-subset expectation maximization algorithm on measurement of myocardial blood flow and oxygen consumption with 11C-acetate PET. *Nucl Med Commun* 33 130-138 2012. 10.1097/MNM.0b013e32834e7f5c. 査読有

Okudaira H, Shikano N, Nishii R, Miyagi T, Yoshimoto M, Kobayashi M, Ohe K, Nakanishi T, Tamai I, Namiki M, Kawai K. Putative transport mechanism and intracellular fate of trans-1-amino-3-<sup>18</sup>F-fluorocyclobutanecarboxylic acid in human prostate cancer. *J Nucl Med.* 52 683-689 2011. 10.2967/jnumed.110.086074. 査読有

〔学会発表〕(計 10件)

西井龍一他、ラット脳虚血モデルにおける F-18 フルオロ酢酸の脳集積検討、第 180 回日本医学放射線学会九州地方会 第 50 回日本核医学会九州地方会、平成 27 年 2 月 14-15 日、九州大学医学部(福岡市)

Ryuichi Nishii 他、Increased uptake of 2-[<sup>18</sup>F]fluoroacetate at early phase of cerebral ischemia, RSNA 2014 (北米放射線学会年会)平成 26 年 11 月 30 日-12 月 5 日、シカゴ(アメリカ)

西井龍一、分子イメージングで病気を探る-臨床応用に向けた創薬、画像化-、第 38 回徳島大学薬学部卒業教育公開講座特別講演、平成 26 年 6 月 7 日、徳島大学薬学部(徳島市)

Ryuichi Nishii 他、F-18 Fluoroacetate PET Imaging -Biodistribution in Healthy Subjects and Preliminary Study for Diagnosis of Liver Tumors, RSNA 2013 (北米放射線学会年会)平成 25 年 12 月 1-6 日、シカゴ(アメリカ)

西井龍一他、F-18 フルオロ酢酸 PET イメージング-正常健康人における検討-、第 53 回日本核医学会学術総会、平成 25 年 11 月 8-10 日、福岡国際会議場(福岡市)

Ryuichi Nishii 他、F-18 fluoroacetate PET imaging in normal volunteers - Phase I clinical trial study, 第 60 回 SNMMI 2013 Annual Meeting、平成 25 年 6 月 8-12 日、バンクーバー(カナダ)

西井龍一他、新規 PET 画像診断 F-18 フルオロ酢酸 PET イメージング: 正常健康人における検討、第 71 回日本医学放射線学会総会、平成 25 年 4 月 11-14 日、パシフィコ横浜(横浜市)

Ryuichi Nishii、Basic and Clinical Practice in Nuclear Medicine and Radiology、第 11 回日伊科学技術宮崎国際会議・2011、平成 23 年 10 月 28 日、宮崎大学附属図書館(宮崎市)

Ryuichi Nishii 他、Activity-related changes in brain HDAC with [<sup>18</sup>F]FAHA PET in rats and monkeys、第 58 回 SNM 2011 Annual Meeting、平成 23 年 6 月 4-8 日、サンアントニオ(アメリカ)

西井龍一、脳内ヒストン脱アセチル化酵素活性の脳神経活動に伴う変化:[<sup>18</sup>F]FAHA を用いた検討、第 6 回日本分子イメージング学会総会・学術集会、平成 23 年 5 月 26-27 日、神戸国際会議場(神戸市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西井 龍一 (NISHII RYUICHI)  
宮崎大学・医学部・講師  
研究者番号：60463212

### (2) 研究分担者

東 達也 (HIGASHI TATSUYA)  
滋賀県立成人病センター・研究所・総括研究員  
研究者番号：50324629

加川 信也 (KAGAWA SHINYA)  
滋賀県立成人病センター・研究所・主任研究員  
研究者番号：10393191

川井 恵一 (KAWAI KEIICHI)  
金沢大学大学院・医学研究科・教授  
研究者番号：30204663

水間 広 (MIZUMA HIROSHI)  
理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤センター・研究員  
研究者番号：00382200

長町 茂樹 (NAGAMACHI SHIGEKI)  
宮崎大学・医学部・准教授  
研究者番号：40180517