

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：82110

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24310074

研究課題名(和文)放射光軟X線を用いたATP分子変異の誘発による生物効果の制御

研究課題名(英文)Control of Biological Effect by Altered ATP induced with Synchrotron Soft X-rays

## 研究代表者

藤井 健太郎(Fujii, Kentaro)

独立行政法人日本原子力研究開発機構・原子力科学研究部門 先端基礎研究センター・研究副主幹

研究者番号：00360404

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：リボ核酸の一種であるアデノシン三リン酸(ATP)は、生体エネルギー供与物質として様々な生化学反応へエネルギーを供与している。また同時に、遺伝情報の仲介物質であるメッセンジャーRNAを合成するための基質として、さらには細胞間情報伝達物質としても働く。本研究では、放射光軟X線により、ATPに生じた放射線障害が、ATPの持つ生物学作用にどのように関わっているかに注目して、その生物学的効果への寄与を解析することを試みた。そして、ATP分子の構造変化はガン細胞の放射線感受性に変化を生じさせている可能性を示唆する結果を得た。

研究成果の概要(英文)：ATP(Adenosine tri-phosphate), one of ribonucleic acids, acts as an intra-cellular energy transfer. ATP is also used as a substrate to synthesize messenger RNA and as a ligand of inter-cellular signaling. Damaged ATP produced by synchrotron soft X-rays might act as down- or up-regulation of these biological function. In this study, we examined the relation between molecular damage of ATP and its biological activity using various biological assesments, such as energy donor activity, genetic information transfer, and inter-cellular signaling activity. The obtained results suggest that the altered ATP molecule might contribute the induction of changing of a radiation sensitivity of cancer cells.

研究分野：放射線生物物理

キーワード：放射光 軟X線 ATP 生物効果

### 1. 研究開始当初の背景

リボ核酸(Ribonucleic acid, RNA)の一種であるアデノシン三リン酸(ATP)は、生体エネルギー供与物質として多様な生化学反応へエネルギーを供与している。さらに、ストレス刺激により細胞外に放出された ATP は細胞膜上の ATP 受容体を介して細胞間情報伝達を担っていることが知られている。最近分担者(月本光俊)により、放射線被照射細胞から放出された ATP が ATP 受容体を活性化させ放射線生物影響に関与していることが示された(Tsukimoto et al., *Radiat. Res.*, 2010)。これにより、放射線バイスタンダー効果(照射細胞周囲の非照射細胞にも照射の影響が現れる現象)への ATP 受容体の関与が明らかになった。そして、本課題を遂行する我々のグループは、原子力機構外部補助金(黎明研究:(代表者・秋光信佳))において、放射線を照射した ATP の生物学的効果に関する基礎的研究を行った。その結果、 $\gamma$  線照射した ATP では細胞間情報伝達能が増加し、軟 X 線を照射した ATP では伝達能が低下するという興味深い結果を得た(Akimitsu et al., 2011 *JAEA-Review*)。さらに、その伝達能は顕著な軟 X 線エネルギー依存性を示した(図1)。その他、ATP のエネルギー供与能力や分子変異の分析結果から、ATP 分子内の塩基部位であるアデニンに生じた、僅かな分子変異が生物効果を大きく変化させる可能性を示唆するデータを得た。しかし、その詳細については不明であるため、分子変異とそれに伴う生物効果の相関を詳細に解析することが急務課題であった。

一方 ATP は、遺伝情報の仲介物質であるメッセンジャーRNA を合成するための基質でもあるため、遺伝子情報の正確な発現にも重要な働きをしている。この RNA 合成に異常が生じた場合、正常なタンパク質が作られないために細胞内ホメオスタシス(恒常性)の維持に重大な問題の生じる事が分担者(秋光信佳)によって示されている(Akimitsu et al., *J. Biochem.*, 2008, Akimitsu et al., *EMBO J.*, 2007)。上記の黎明研究によって明らかになった、ATP の塩基部位に生じる僅か

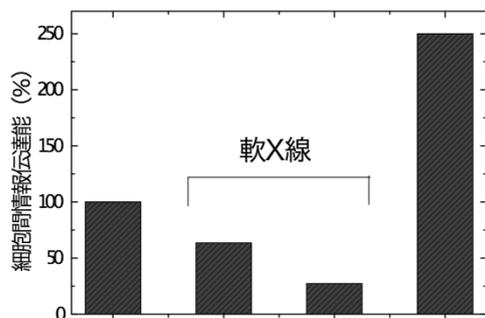


図1 放射線照射した ATP の細胞間情報伝達能力

な分子変異が、この RNA 合成にも深く関わり、突然変異や発がんの原因となる可能性がある。そこで、本課題では、放射線生物影響分野において通常ターゲットとされる DNA 以外の分子が損傷を受けた場合に引き起こす生物効果を指標として ATP の生化学機能を網羅的に解析した。それにより、非 DNA の放射線損傷がどのような生物学的効果を示すかを検証した。

### 2. 研究の目的

本研究では、核酸生体分子である RNA 分子が、放射線によって損傷した場合の生体影響を多角的に解析し、どのような生物学的効果を示すかを *in vitro* および *in vivo* 実験で検証することが目的である。リボ核酸の一種であるアデノシン三リン酸(ATP)は、生体エネルギー供与物質として多様な生化学反応へエネルギーを供与している。さらに、遺伝情報の仲介物質であるメッセンジャーRNA を合成するための基質でもあるため、遺伝子情報の正確な発現にも重要な働きをしている。そのため、ATP の塩基部位に生じる僅かな分子変異が、この RNA 合成にも深く関わり、突然変異や発がんの原因となる可能性がある。そこで、本課題では、DNA 以外の分子が損傷を受けた場合に引き起こす生物効果を指標として ATP の生化学機能を網羅的に解析した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 軟 X 線吸収分光法による分子変異のその場観測(原子力機構 藤井健太郎(代表者))

放射線照射実験直後に、軟 X 線吸収スペクトルを測定することにより、照射によってどのような変異が導入されているかを解析した。特に X 線吸収端近傍には分子構造を反映した共鳴励起構造が現れる。これらの吸収構造が照射によってどのように変化するかを観測することで、照射によって分子に生じた分子構造変化を予測した。

#### (2) 質量分析法による分子変異の高分解能分析(産総研 藤井紳一郎(分担者))

軟 X 線や  $\gamma$  線の照射により薄膜内に生じた僅かな ATP の分子変異を同定する必要がある。また、これまでの予備的な実験ではアデニン部位に生じる細かい分子変化が、生物効果を大きく左右する可能性が高いことが示された。そこで、担当者(藤井紳一郎)により、高速液体クロマトグラフ質量分析装置を用いて ATP に生じた分子変異構造の同定を行った。また、軟 X 線の波長の僅かな変化によって生成された分解物の微量な生成物を高感度に分析するため、現有するナノ流量液体クロマトグラフ高分解能質量分析装置を利用した質量解析から変異した分子構造の同定を行った。

#### (3) ナノカーボン電極を用いた電気化学分析法による分子変異の定量分析(産総研 加藤大

#### (分担者)

担当者(加藤大)らのグループで開発されたナノカーボン電極を用いて、照射を受けた ATP の電子移動反応(電気化学反応)を計測することで、主に電子移動反応を行うアデニン分子に関わる構造変異の解析を行った。実際に担当者らはこれまでに、ナノカーボン電極による計測で酸化損傷やメチル化など核酸塩基の変異を識別できることを見出している。(D. Kato, et al., Anal. Chem. 2011) 本電極材料により、放射線と分子構造変異の相関性をより定量的に分析した。

#### (4) 生化学分析法による ATP 分子機能の定量解析(東大 秋光信佳(分担者))

ルシフェリンとルシフェラーゼ酵素を用いて、ATP のエネルギー供与能力を評価することができる。この系を用いて、軟 X 線照射された細胞から ATP を抽出し、ATP のエネルギー供与能力を高感度に評価することで、細胞内の ATP 機能を定量的に解析した。

#### (5) 分子変異した ATP がおよぼす遺伝情報伝達能力の解析(東大 秋光信佳(分担者))

試験管内 RNA 合成システムを用いて、放射線被照射 ATP が RNA 合成の基質として利用できるかを調べた。これにより、遺伝情報伝達物質の構成分子としての ATP の生理機能がどのような構造変異によって阻害されるかを評価した。さらに、試験管内タンパク質合成系(Akimitsu et al., EMBO J., 2007)を用いて、放射線被照射 ATP を含有したメッセンジャーRNA が正常なタンパク質へと翻訳されるかを調べた。これら一連の実験を通じて、軟 X 線照射が ATP の遺伝情報伝達能力に異常を引き起こすかを調べた。

#### (6) 分子変異した ATP がおよぼす細胞間情報伝達能力の解析(東理大 月本光俊(分担者))

担当者(月本光俊)は、これまでに細胞膜上に発現する ATP 特異的受容体(P2 受容体)の生理機能解析の研究を行っている。X 線や  $\gamma$  線照射によって変異した ATP が ATP 受容体のリガンド(細胞間情報伝達物質)としての機能を維持できているのか否かについて検討を行った。P2Y 受容体活性化を介した mitogen-activated protein (MAP) kinase の活性化や細胞内カルシウム濃度の上昇などの実験系を用いて、放射線照射 ATP が ATP 受容体(P2X と P2Y 受容体)の活性化を誘導できるか否かについて検討した。

#### 4. 研究成果

放射線照射による ATP 分子の変化に伴った分子変異の分析や生物学的効果の分析を行うためには、未照射試料において分子の分解を抑えることが必要である。さらに、放射線によって生じた分子分解は全体の数%程度以下であることが予想されるため、極微量の分子変化を定量する

必要がある。そのために、平成 24 年度は ATP 溶液について、放射線を照射しない状態で安定な試料条件を検討した。その結果、溶液状態においてリン酸基の脱離が起こらない Tris バッファの濃度や ATP の濃度の最適化を行うことができた。ATP 分子の分解については、質量分析、軟 X 線吸収スペクトルおよび電気化学分析により行い、生物学的効果については、ATP のルシフェラーゼ活性、および細間情報伝達能力を定量することのできる、P2Y 受容体活性により分析を行った。上記の最適条件を用いて、 $\gamma$  線照射あるいは軟 X 線照射による細胞間情報伝達および ATP 分子変異の解析を行い、放射線照射による分子変化の同定や生物学的効果の解析を行った。

平成 25 年度は、軟 X 線を照射したときに ATP 分子に生じる分子構造変化を、照射前後の軟 X 線吸収スペクトルの変化から予測した。その結果、ATP 薄膜に軟 X 線を照射すると、ATP 分子中の糖部位の C-O 結合切断が効率よく起こることが明らかになった。さらに、ATP 溶液に対して  $\gamma$  線照射を段階的に行い、液体クロマトグラフ質量分析装置(LC/MS)を用いた測定を行った。また、LC の検出器として、すべての核酸を直接酸化検出することが可能なナノカーボン電極を配置した電気化学検出器についても適用した。 $\gamma$  線の照射量に応じた変化としては、リン酸基の加水分解による ATP 量の減少が見られた。また、質量分析結果から、リン酸基の加水分解以外の分子変化を示唆する結果を得た。電気化学分析では、リン酸基の加水分解に伴う ATP 量の減少が見られたことに加え、5 Gy の  $\gamma$  線を照射した ATP 試料のみ、未知ピークが観測され、質量分析と同様の分子変化が観測された。電気化学的反応によって検出された観点から、アデニン環構造の破壊が起きている可能性は低く、不飽和二重結合への水酸基の付加反応や、アミノ基の酸化反応が進行していることが推察された。上記の分析に加えて、ATP の生化学的な活性を評価するために、ATP 溶液を様々な線量の  $\gamma$  線あるいは X 線を照射した後、ルシフェラーゼによる ATP 加水分解活性ならびに試験管内転写系を用いた RNA 合成の基質としての活性の 2 点を調べた。その結果、

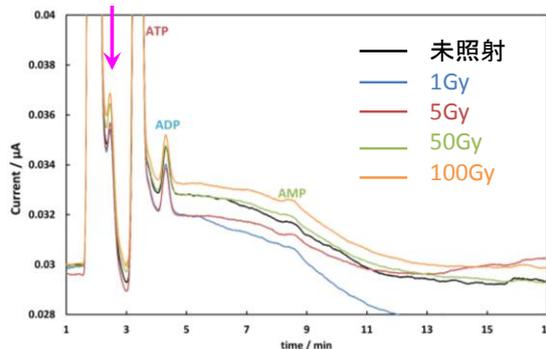


図 2  $\gamma$  線を照射した ATP 溶液の HPLC 分析結果

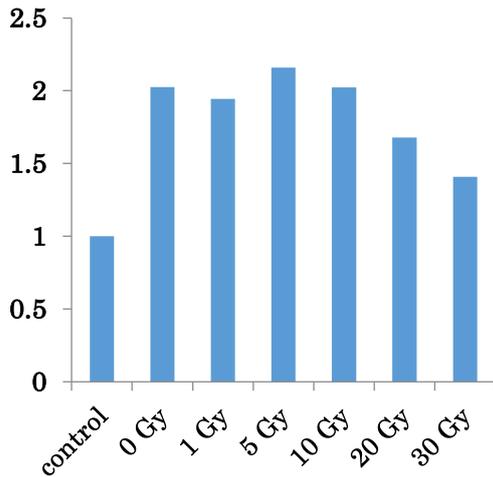


図3  $\gamma$ 線照射によるATP受容体活性化能の変化

放射線照射依存的なATP加水分解活性の低下が認められた。一方、RNA合成基質としての活性に明瞭な活性低下は認められなかった。これらの生化学実験の結果は、放射線照射によるATPの化学的変化がATPの生化学的活性の低下を導くことを示唆する。

平成26年度は、X線ならびに $\gamma$ 線を照射量に応じたATP分子の構造変化の解析・評価を行った。分離カラムとしてリン酸基などを有する親水性物質の分離に適したMastro C18カラムを用い、検出には塩基部位の紫外吸収を検出可能なUV検出器を用いた。その結果、X線および $\gamma$ 線の照射量に応じて、AMPとアデニンの生成が確認された。ATP溶液としては水溶液とTris溶液を調製したが、いずれの照射によっても水溶液の方が顕著にこれら分子の生成が確認され、溶解物質の照射による電子授受の影響、Trisによるスクヤベンジ効果などが見られていると考えられる。また、電気化学検出において確認されているように、未知ピークについても数カ所に渡って観測されている。

電気化学分析では、検出器としてすべての核酸を直接酸化検出することが可能なナノカーボン電極ならびに専用の電気化学フローセルを配置し目的試料の電気化学分析を詳細に行った。その結果、 $\gamma$ 線の照射量に応じた変化としては、リン酸基の加水分解によるATP量の減少がわずかに見られた。さらにはこれに加え、 $\gamma$ 線を照射したATP試料のみ、未知ピークが観測され、質量分析と同様の分子変化が観測された。溶出時間がATPよりも速いこと、電気化学的反応によって検出された観点から、アデニン環構造の破壊が起きている可能性は低く、不飽和二重結合への水酸基の付加反応や、アミノ基の酸化反応が進行していることが推察された。そこで種々の核酸関連物質との比較を行ったところ、この未知のピークは、イノシン三リン酸(ITP)の溶出と一致して

いることが明らかとなった。上述の通り、アデニンの6位のアミノ基の酸化(脱アミノ反応)によりイノシンが生成するため、 $\gamma$ 線の照射量によってはITPの生成が進行している可能性が示唆された。これらの生成物については、HPLC用の分析カラムを、親水性物質を保持しやすいカラムに転換することで、生成が示唆されるイノシン三リン酸(ITP)など未知ピークの同定が進むと考えられる。

さらに、ATP受容体活性化能についてERK1/2活性化を指標に検討したところ、Tris溶解ATPの30 Gy照射によりATP受容体活性化能が低下していることが明らかとなった(図3)。また、5 Gy照射では若干の増強効果が認められた。この増強効果は、上記の電気化学分析によって明らかになった塩基部分の分子変化に由来した生物学的効果の変化であると推察される。これらの結果は、ATP受容体(P2受容体)の活性化能が変化する可能性を示唆する。そのため、放射線によってATPが変化すると、どのような細胞応答に変化が生じる可能性があるかについて検討を行う必要がでてきた。がんの放射線治療では、がん細胞に $\gamma$ 線などの放射線を照射することでDNA鎖を切断し、細胞死を誘導させる。この切断されたDNA鎖は、細胞の持つ修復機序によって一部は修復される。そこで、本年度は、がん細胞における $\gamma$ 線照射後のDNA鎖損傷修復に着目し、ATPの役割について検討を行った。その結果、神経膠芽腫A172細胞において、 $\gamma$ 線によるDNA損傷修復過程にATPをリガンドとするP2X7受容体、P2Y13受容体、UDPをリガンドとするP2Y6受容体の関与が示唆され、さらに、ATPによって活性化閾値が低下するTRPV1チャネルの関与が示唆された。また、悪性黒色腫B16細胞においてもP2Y受容体やTRPV1チャネルの関与が示唆された。これらの結果から、放射線によるATPなどのヌクレオチドの構造変化は、がん細胞の放射線感受性に変化を生じさせている可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計15件)

- ① S. Ide, N. Nishimaki, M. Tsukimoto, and S. Kojima, Purine receptor P2Y6 mediates cellular response to gamma-ray-induced DNA damage, *J. Toxicol. Sci.*, 査読有, **39** (2014) 15-23. DOI:10.2131/jts.39.15
- ② S. Fujii, K. Inagaki, S. Miyashita, K. Nagasawa, K. Chiba, A. Takatsu, Separation and Quantification of RNA molecules using size-exclusion chromatography hyphenated with inductively coupled plasma-mass spectrometry, *Electrophoresis*, 査読有, **35** (2014) 1315-1318. DOI:10.1002/elps.201300477

- ③ K. Fujii, A. Narita, A. Yokoya, Bond cleavage of adenosine 5' - monophosphate induced by monochromatic soft X-rays, *J. Phys. Conf. Ser.* 査読有, **502** (2014) 012034. DOI:10.1088/1742-6596/502/1/012034.
- ④ H. Shimada, T. Fukao, H. Minami, M. Ukai, K. Fujii, A. Yokoya, Y. Fukuda, Y. Saitoh, Nitrogen K-edge X-Ray Absorption Near Edge Structure (XANES) of Purine-containing Nucleotides in Aqueous Solution, *J. Chem. Phys.* 査読有, **141**, 055102 (2014). DOI:10.1063/1.4891480.
- ⑤ 月本光俊、小島周二、放射線細胞応答における細胞外ヌクレオチドを介した autocrine/paracrine 型シグナル伝達の役割、*放射線生物研究*、査読有, **48** (2013) 147-163 (総説)
- ⑥ D. Kato, O. Niwa, Carbon-based electrode materials for DNA electroanalysis, *Anal. Sci.*, 査読有, **29** (2013) 385-392. DOI:10.2116/analsci.29.385.
- ⑦ S. Fujii, K. Inagaki, S. Miyashita, K. Nagasawa, K. Chiba, A. Takatsu, A coupling system of capillary gel electrophoresis with inductively coupled plasma-mass spectrometry for the determination of double stranded DNA fragments. *Metallomics*, 査読有, **5** (2013) 424-428. DOI:10.1039/c3mt00057e.
- ⑧ K. Fujii, Y. Fukuda, A. Yokoya, Observation of cleavage in DNA and nucleotides following oxygen K-shell ionization by measuring X-ray absorption near edge structure, *Int. J. Radiat. Biol.*, 査読有, **88** (2012) 888-894. DOI:10.3109/09553002.2012.703363.
- ⑨ Y. Ohshima, M. Tsukimoto, H. Harada, S. Kojima, Involvement of connexin43 hemichannel in ATP release after  $\gamma$ -irradiation. *J. Radiat. Res.*, 査読有, **53** (2012) 551-557. DOI:10.1093/jrr/rrs014.
- ⑩ N. Nishimaki, M. Tsukimoto, A. Kitami, S. Kojima, Autocrine regulation of  $\gamma$ -irradiation-induced DNA damage response via extracellular nucleotides-mediated activation of P2Y6 and P2Y12 receptors, *DNA Repair (Amst)*, 査読有, **11** (2012) 657-665. DOI: 10.1016/j.dnarep.2012.05.005.
- ⑪ D. Kato, M. Sumimoto, A. Ueda, S. Hirono, O. Niwa, Evaluation of electrokinetic parameters for all the DNA bases with sputter deposited nanocarbon film electrode, *Anal. Chem.*, 査読有, **84** (2012) 10607-10613. DOI:10.1021/ac301964e.
- [学会発表] (計35件)
- ① D. Kato, A Sputtered Nanocarbon Film Electrode for Detecting Biomolecules, (招待講演) Pittcon2015 (New Orleans, USA) 2015/3/9
- ② S. Fujii, K. Inagaki, S. Miyashita, K. Chiba, A. Takatsu, Analysis of Trace Nucleic Acids in Antibody Solution Utilizing Size-exclusion Chromatography Hyphenated with ICP-MS, EWCPs 2015 (Munster, Germany) 2015/2/25
- ③ 秋光信佳, RNA 解析の現状-放射線生物影響解析 (招待講演) 応用物理学会 医療放射線技術研究会 (東京) 2014/12/9
- ④ 桂真理、石崎梓、仲峰宏政、天笠翔太、埜和之、曾根秀子、宮川清、和田洋一郎、秋光信佳、低線量内部被ばく影響に対する分子生物学的アプローチ、日本放射線影響学会 (鹿児島) 2014/10/2
- ⑤ 加藤大、藤井健太郎、藤井紳一郎、月本光俊、秋光信佳、成田あゆみ、小島周二、横谷明德、丹羽修、ナノカーボン薄膜を用いた放射線損傷に伴う ATP 分子変異の電気化学分析、2014 年電気化学秋季大会・第 57 回化学センサ研究発表会 (北海道大学、北海道) 2014/9/28
- ⑥ S. Fujii, S. Shibayama, M. Yoshioka, A. Takatsu, Evaluation of DNA adsorption by high-precision analytical method using size-exclusion chromatography, 30th International Symposium on Chromatography, ISC2014 (Salzburg congress, Austria) 2014/9/15
- ⑦ K. Fujii, Y. Izumi, A. Narita, A. Yokoya, M. A. Hervé du Penhoat, K. Ghose, R. Vuilleumier, M. P. Gaigeot, M. F. Politis, Destruction of deoxyribose induced by core-ionization, APSRC2014(Tokyo) 2014/9/8
- ⑧ 月本光俊、放射線細胞応答の新規メカニズムとしてのプリナージック・シグナリング、(日本薬学会奨励賞受賞講演)、日本薬学会第 134 年会 (熊本) 2014/3/28
- ⑨ 藤井健太郎、放射線に強いバイオ材料について、(招待講演) 名古屋大学バイオインターフェース研究会 (名古屋大学、愛知) 2014/3/4

- ⑩ M. Katsura, H. Nakamine, S. Amagasa, N. Akimitsu, K. Miyagawa, Y. Wada, DNA damage responses to external and internal low dose radiation, 29<sup>th</sup> RBC-NIRS Int. Symp. (京都) 2013/11/28
- ⑪ K. Fujii, Y. Izumi, A. Narita, M. A. Merve du Penhoat, A. Touati, R. Vuilleumioer, M.P. Gaigeot, M.F. Politis, A. Yokoya, MICROS2013, (Treviso, Italy) 2013/10/22
- ⑫ 桂真理、渡邊和則、石崎梓、秋光信佳、天笠翔太、埜和之、和田洋一郎、児玉龍彦、宮川清、井尻憲一、非密封放射性セシウムを使用したヒト正常細胞における低線量内部被ばく実験モデルによるDNA損傷応答の解析、日本放射線影響学会第56回年会(青森) 2013/10/18
- ⑬ K. Fujii, S. Fujii, D. Kato, M. Tsukimoto, N. Akimitsu, A. Narita, T. Nakajima, S. Ide, S.K. Abduc, S. Kojima, O. Niwa, A. Yokoya, Observation of decomposition of ATP induced by soft X-ray using X-ray absorption spectroscopy, LPBMS2013 (つくば、茨城) 2013/8/29
- ⑭ 藤井紳一郎、柴山祥枝、高津章子、RNA Analysis Utilizing Size-exclusion Chromatography, EuroAnalysis2013, (Warsaw, Poland) 2013/8/28
- ⑮ 藤井健太郎、軟X線でみた放射線の生物影響、(招待講演) 日本磁気学会第190回研究会(東京) 2013/5/26
- ⑯ K. Fujii, S. Fujii, D. Kato, M. Tsukimoto, N. Akimitsu, A. Narita, T. Nakajima, S. Ide, S.K. Abduc, S. Kojima, O. Niwa, A. Yokoya, ICES-12 (St-Malo, France) 2012/9/18
- ⑰ 月本光俊、北見彰啓、大島康宏、本間拓二郎、鈴木明菜、前田宗利、宇佐美德子、小林克己、小島周二、X線マイクロビームを用いた細胞表面ATPレベル変化の解析、日本放射線影響学会第55回大会(東北大学、宮城) 2012/9/6
- ⑱ D. Kato, S. Fujii, A. Takatsu, S. Hirono, O. Niwa, Sputtered nanocarbon film electrode for detecting DNA molecules, ACS 244<sup>th</sup> Nat. Meet. (Philadelphia, USA) 2012/8/19
- ⑲ M. Tsukimoto, 1st International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2012 (Malaysia) 2012/6/29
- ⑳ N. Nishimaki, M. Tsukimoto, A. Kitami, S. Kojima, Involvement of Purinergic Signaling in DNA Damage

Response after  $\gamma$ -Ray Irradiation, Purine2012, (九州大学、福岡) 2012/6/2

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤井健太郎 (FUJII, Kentaro)  
独立行政法人日本原子力研究開発機構・原子力科学研究部門・先端基礎研究センター・研究副主幹

研究者番号: 00360404

### (2) 研究分担者

秋光 信佳 (AKIMITSU, Nobuyoshi)  
東京大学・アイソトープ総合センター・教授  
研究者番号: 40294962

藤井紳一郎 (FUJII, Shin-ichiro)  
独立行政法人産業技術総合研究所・計測標準研究部門・主任研究員  
研究者番号: 10415739

加藤 大 (KATO, Dai)  
独立行政法人産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門・主任研究員  
研究者番号: 80533190

月本 光俊 (TSUKIMOTO, Mitsutoshi)  
東京理科大学・薬学部・講師  
研究者番号: 70434040

成田あゆみ (NARITA, Ayumi)  
独立行政法人産業技術総合研究所・省エネルギー研究部門・産総研特別研究員  
研究者番号: 50633898

### (3) 連携研究者

横谷 明德 (YOKOYA, Akinari)  
独立行政法人日本原子力研究開発機構・原子力科学研究部門・先端基礎研究センター・研究主席  
研究者番号: 10354987

丹羽 修 (NIWA, Osamu)  
独立行政法人産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門・総括研究主幹  
研究者番号: 70392644

小島 周二 (KOJIMA, Syuji)  
東京理科大学・薬学部・嘱託教授  
研究者番号: 90119579