

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 6月12日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22300170

研究課題名（和文） 多様な画像モダリティーに対応した高分子造影剤システムの創成

研究課題名（英文） Creation of polymeric contrast agent systems possessing multiple imaging modalities

研究代表者

横山昌幸 (YOKOYAMA MASAYUKI)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20220577

研究成果の概要（和文）：

本研究は、MRI, PET, SPECT, 超音波の多様な画像化原理に基づく分子イメージング用造影剤を合成高分子から作製することである。高分子ミセル MRI 造影剤では、マウス固形がんへのターゲティングに成功し、微小癌のコントラストの高い画像を得た。さらに、このキャリアーに対する免疫反応を解析したところ、PEG-リポソームと異なり ABC 現象という有害事象を起こすことがないことが判明し、臨床的有用性の高い造影剤システムであることがわかった。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we have designed polymer-based contrast agent carrier systems that can be applied in multiple imaging modalities; MRI, PET, SPECT, and ultrasound. Using a polymeric micelle MRI contrast agent, we succeeded in targeting to murine solid tumors and obtained substantial enhancements of image contrast at the tumor sites. Additionally, this polymeric micelle contrast agent did not show any ABC phenomenon. Since the ABC phenomenon is seriously detrimental to multiple doses of contrast agents, this fact indicates a very high value of the polymeric micelle contrast agent in clinical use.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2011年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2012年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
年度			
総計	13,000,000	3,900,000	16,900,000

研究分野：DDS, バイオマテリアル

科研費の分科・細目：人間医工学・生体材料学

キーワード：薬物送達システム、画像診断、合成高分子、造影剤、モダリティー

1. 研究開始当初の背景

21世紀を迎えて、分子イメージングの研究・開発が世界的に大変盛んになっている。分子イメージングとは、「疾患などの特定の状態で発現される分子（タンパク質など）や分子によって変化した状態を画像化すること」である。様々な画像化原理（モダリティー）の測定機器とプローブ・造影剤の開発が精力的に進められているが、現状では部位選択的なキャリアーを利用した造影剤開発は、ほとんど進展を見せていない現状である。その一つの理由は、表1に示すように、分子プローブ・造影剤と薬物ターゲティングの基本設計概念が大いに異なっているためである。そのため、両領域が相互作用して発展することはほとんどなかった。

表1 分子プローブ・造影剤技術とDDS技術の違い

技術	用いられる形態	重要な要素
プローブ・造影剤のターゲティング	主に低分子	標的と非標的の高い存在比
薬物ターゲティング	リポソーム、高分子	標的への効率的送達

本研究では、薬物ターゲティングで培われた高分子キャリアーの技術を積極的に造影剤に活用して、標的への送達効率を高めることで、造影剤の性能を飛躍的に高めることを目指す。本研究は、多様な画像化原理（モダリティー）に基づく分子イメージング用造影剤のための高分子キャリアー設計論を確立することを目的とする。

2. 研究の目的

MRI, PET, SPECT, 超音波といった多様な画像化原理（モダリティー）に基づく分子イメージング用造影剤のための高分子キャリアー設計論を確立することを目的とする。MRI, PET, SPECT, 超音波の各画像診断法に対して合目的に設計された図1に示す高分子ミセル、オリゴマー、エマルジョンの形態を用いて、固形がんの高い画像コントラストを示す造影剤を作成する。がん部位や患者の状態によって最適なモダリティーを選択でき、微小がんの早期発見に貢献し得る新規造影剤システム構築を遂行する。また、高分子ミセル造影剤の投与時のマウスでの免疫反応を測定して、臨床での繰り返し使用が可能かを検証する。この検証を通して、高分子ミセル造影剤と高分子ミセル抗がん剤ターゲティングシステムを併用することによる、画像診断と化学療法を連携させた新規がん医療システムを創造する。

次の3項目が具体的研究項目である。

- (1) MRI, SPECT, PET, 超音波診断用の、図1に示す3種の形態（高分子ミセル、オリゴマー、エマルジョン）の高分子造影剤を製作する。各モダリティーに求められる物性（分子量、プローブ封入量、緩和能などの

画像コントラストを生ずる物性値)を満たすべく、高分子構造を最適化する。

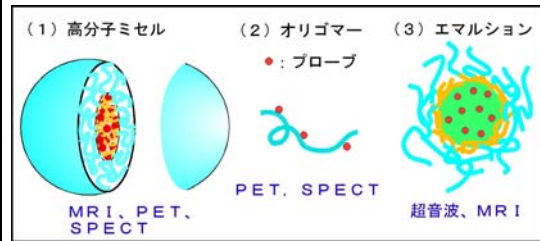


図1 高分子造影剤の形態と適用モダリティー

- (2) 上記の造影剤のマウス血液中の動態を最適化して、固形がんへターゲティングおよび、それによるがん選択的画像を得る。
 (3) 高分子ミセル MRI 造影剤について Accelerated Blood Clearance 現象（ABC 現象）が起こるかを検証する。ABC 現象とは図2に示す様に、ポリエチレングリコール(PEG)修飾リポソームが、2回目の投与で血液中の濃度が急激に下降する免疫現象である。この現象は、PEG鎖に対する特異的免疫であるとされており、もし同じくPEGを外殻に有する高分子ミセルMRI造影剤でABC現象が惹起されれば、複数回投与が不可能となり、臨床的な価値は大きく減ずることになる。

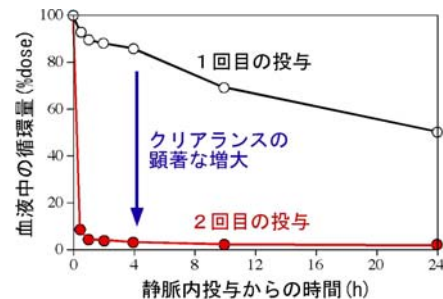


図2 PEG-リポソームでのABC現象

3. 研究の方法

- (1) MRI, SPECT, PET用高分子ミセルの合成

図3に示すように、MRI, SPECT, PET用にはポリエチレングリコール-b-ポリ(L-リシン)のすべてのリシン残基にキレート基であるDOTA基を結合したブロックコポリマーを合成し、Gd, In, Cuイオンを配位する。

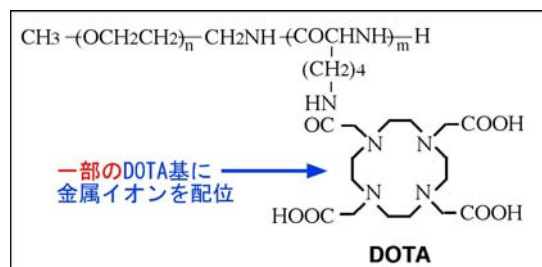


図3 高分子ミセル造影剤用ブロックコポリマーの構造

- (2) エマルジョンの作製

エマルジョン形態造影剤のための高分子は、PEG-b-P(Asp)ブロックコポリマーにCF₃(CF₂)₃(CH₂)₃Iなどのフッ化アルキルを置換したブロックコポリマーを用いる。これを用いて超音波造影剤パーフルオロカーボン(PFC)を封入したエマルジョンを作製する。

(3) 造影剤の血中動態

各造影剤をマウス尾静脈に投与し、適時血液を採取して、その中に含まれる各金属イオン量をICPにより、PFCガス成分をガスクロマトグラフィーによって計測する。

(4) ABC現象解析

1週間の投与間隔を置いて、2回投与し、2回目投与後6時間の血中濃度を測定した。血中濃度が下がればABC現象が起きたことになる。濃度の測定は投与サンプルに含まれるGdイオンをICPで定量することによった。

4. 研究成果

(1) 高分子ミセル造影剤

PEGの分子量が5,200、Lysの平均ユニット数が17のブロックコポリマーに、定量的にキレート基のDOTAを結合させ、そのうちの7つにGd³⁺イオンを結合したもから高分子ミセルを形成するMRI造影剤を得た。これをC26がんを移植したマウスに静脈内投与すると図4に示すように、投与24時間後に固形がんの顕著なコントラスト増加を得た。

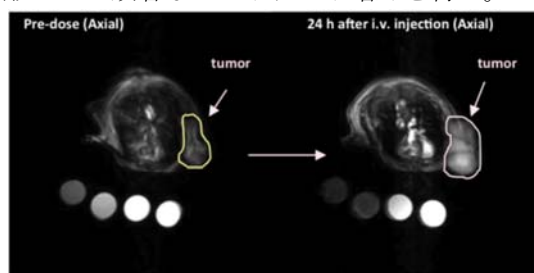


図4 高分子ミセルMRI造影剤によるがんコントラストの増加 (写真左) 投与前 (写真右) 投与24時間後

また、造影剤投与の72時間前に腫瘍選択的血管破断薬Cderivを投与すると、図5に示すように、がんへの造影剤集積量が75%増加し、コントラストのより強いがん画像を得ることができた。このコントラストの増加は、全体の平均輝度の増加(より白くなる)によるとともに、図6の矢印に示すような極めて輝度の高いスポットが現れることが特徴

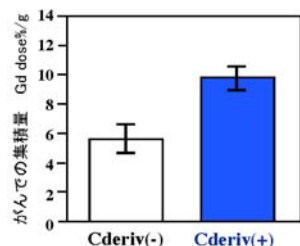


図5 腫瘍血管破断薬CderivによるマウスC26がんへの高分子ミセルの集積量増大

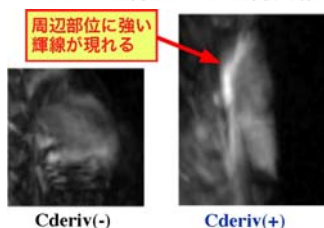


図6 CderivによるC26がんMRI画像の変化

的であった。画像診断では、高い輝度のスポットは、がんの検出には特に有利である。高分子ミセルキャリアーシステムと血管破断薬の組合せが固形がんの診断と治療に好適であることが判明した。

一方、SPECT用¹¹¹Inに対応した非放射性Inを用いて高分子ミセルキャリアーへの導入を行った。DOTAに対して1.0当量のInCl₃を加え、pH6.1、50°C、1時間攪拌した後に限外濾過で高分子分画を得たところ、Inの結合率は99%であった。この結果より、高分子ミセル造影剤はMRI、SPECT、PET用の多種類の金属イオンを封入することのできることをわかった。

(2) PFCエマルジョンの作製・評価

PFCエマルジョンは従来、攪拌子による攪拌によって得ていた。今回は、超音波照射法を検討した。攪拌法では、PFC5の濃度を0.5vol.%以上に高めると粒径が25°Cで600nm程度になるのに対し、超音波洗浄機を用いた方法では200nm程度のキムラント平均の小さなエマルジョンを得る事に成功した。また、PFC5とパーフルオロヘキサンを同体積で加えることにより、PFC5の沸点の29°Cよりも高い40°Cでエマルジョン作製をしても高収率は変化しなかった。この事実は、揮発性の超音波造影剤であるPFC5の封入反応が、冷却せずともできることを示しており、熱交換が困難な大きなロットでのエマルジョン作製を可能とする意義がある。

このエマルジョンをマウス尾静脈に投与して血中の濃度を測定した。その結果、血中半減期は2分程度と短いこと、α相が観察されること(血中濃度が100%の濃度から始まること)がわかった。この結果は、このエマルジョンは投与後数時間待ってから撮像をするタイプではなく、投与から数分から数十分の後に超音波撮像をするタイプの造影剤として適していることを示す。また、血中半減期を延長して、より大きながん蓄積量を得るには、粒径を小さくするだけでなく高分子の殻をさらに安定化する必要があるものと考えられた。

(3) ABC現象解析

第1回目の投与量を変化させても、図7に示すように高分子ミセル型MRI造影剤がABC現象を誘起しないことがわかった。(2回目の投与の際の血中循環量がコントロールと変わらない)興味深いのは、ABC現象を起こすことがわかっているPEG-リポソームを1回目に投与した場合でも、2回目に投与した高分子ミセルMRI造影剤の血中濃度が変化しないことである。この事実は、蛍光修飾したPEG-リポソームと高分子ミセルMRI造影剤を同時投与することでも確認された。この事実は造影剤として繰り返し利用でき、医療での有用性が高いことを示すものである。

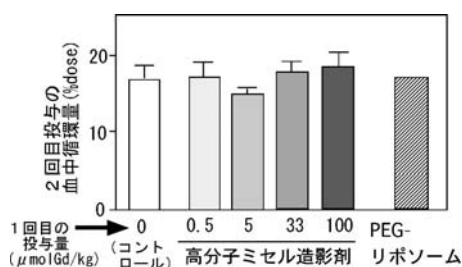


図7 高分子ミセル造影剤のABC現象 (2回目の投与は高分子ミセル造影剤で検出)

PEG-リポソームと高分子ミセルの間には、PEG鎖が結合するのが疎水鎖 (リポソーム) と親水鎖 (高分子ミセル) であることが異なっている。このことより、ABC現象による認識はPEG主鎖ではなく、PEGともう一方の鎖との界面であると推定される。

ABC現象が誘起されたマウスに、高分子ミセル型MRI造影剤を投与し、投与の前後の血液中的の特異IgM濃度をELISA法によって測定すると、投与後では顕著なIgM濃度の現象が観察された。この事実は、ABC現象で誘起されたIgMがこの高分子ミセルに結合するが、結合によって血中でのクリアランスが亢進することはないことを示す。このIgMの結合定数、結合率を定量的に計測することがABC現象解明には必須であることが判明した。(従来のABC現象に関する知見はすべて「起こる」か「起こらない」かの定性的な解析のみであった。)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 13 件)

- Sanada, Y.; Akiba, I.; Sakurai, K.; Shiraishi, K.; Yokoyama, M.; Mylonas, E.; Ohta, N.; Yagi, N.; Shinohara, Y.; Amemiya, Y., Hydrophobic Molecules Infiltrating into the PEG Domain of the Core/Shell Interface of a Polymeric Micelle: Evidence Obtained with Anomalous Small-Angle X-ray Scattering, *Journal of the American Chemical Society*, 135(7):2574-82 (2013)
- K. Shiraishi, M. Hamano, H. Ma, K. Kawano, Y. Maitani, T. Aoshi, K. J. Ishii, M. Yokoyama, Hydrophobic blocks of PEG-conjugates play a significant role in the accelerated blood clearance (ABC) phenomenon, *J. Controlled Release*, 165(3), 183-190 (2013)
doi. 10.1016/j.jconrel.2012.11.016
- 真田雄介、秋葉勇、橋田智史、白石貢一、横山昌幸、八木直人、篠原佑也、雨宮慶幸、櫻井和朗、SAXSとFFF-MLASを組み合わせた高分子ミセルのキャラクタリゼーション、*高分子論文集*, 69(7), 346-357 (2012)
doi.org/10.1295/koron.69.346
- H. Koide, T. Asai, H. Ando, K. Shiraishi, M. Yokoyama, and N. Oku, Size-dependent induction of accelerated blood clearance phenomenon by repeated injections of polymeric micelles, *International Journal of Pharmaceutics*, 432, 75-79 (2012)
10.1016/j.ijpharm.2012.04.049
- Y. Sanada, I. Akiba, S. Hashida, K. Sakurai, K. Shiraishi, M. Yokoyama, N. Yagi, Y. Shinohara, and Y. Amemiya, Composition Dependence of the Micellar Architecture Made from Poly(ethylene glycol)-block-poly(partially benzyl-esterified aspartic acid), *Journal of Physical Chemistry B*, 116, 8241-8250 (2012)
DOI: 10.1021/jp300936
- K. Shiraishi, Y. Harada, K. Kawano, Y. Maitani, K. Hori, K. Yanagihara, M. Takigahira, and M. Yokoyama, Tumor environment changed by combretastatin derivative (Cderiv) pretreatment that leads to effective tumor targeting, MRI studies and antitumor activity of polymeric micelle carrier systems, *Pharmaceutical Research*, 29: 178-186 (2012)
doi: 10.1007/s11095-011-0525-3
- K. Shiraishi, R. Endoh, H. Furuhashi, M. Nishihara, R. Suzuki, K. Maruyama, Y. Oda, J. Jo, Y. Tabata, J. Yamamoto, M. Yokoyama, A facile preparation method of a PFC-containing nano-sized emulsion for theranostics of solid tumors. *International J. of Pharmaceutics*, 421, 379-87 (2011)
- Y. Harada, T. Yamamoto, M. Sakai, T. Saiki, K. Kawano, Y. Maitani, M. Yokoyama, Effects of organic solvents on drug incorporation into polymeric carriers and morphological analyses of drug-incorporated polymeric micelles, *International Journal of Pharmaceutics*, 404: 271-280 (2011)
- M. Yokoyama, Clinical applications of polymeric micelle carrier systems in chemotherapy and image diagnosis of solid tumors, *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 3(4), 151-158 (2011)
- K. Shiraishi, K. Kawano, Y. Maitani, and M. Yokoyama, Polyion complex micelle MRI contrast agents from poly(ethylene glycol)-b-poly(L-lysine) block copolymers having Gd-DOTA: preparations and their control of

- T1-relaxivities and blood circulation characteristics., Journal of Controlled Release, 148(2):160-7 (2010)
- 11) I. Akiba, N. Terada, S. Hashida, and K. Sakurai, T. Sato, K. Shiraishi, and M. Yokoyama, H. Masunaga, H. Ogawa and N. Yagi, Encapsulation of a Hydrophobic Drug into a Polymer-Micelle Core Explored with Synchrotron SAXS. Langmuir, 26 (10), 7544-7551 (2010)
 - 12) H. Ma, K. Shiraishi, T. Minowa, K. Kawano, M. Yokoyama, Y. Hattori, and Y. Maitani, Accelerated Blood Clearance Was Not Induced for a Gadolinium-Containing PEG-poly(L-lysine)-Based Polymeric Micelle in Mice, Pharmaceutical Research, 27, 296-302 (2010)
 - 13) M. Yokoyama, Polymeric micelles as a novel drug carrier system and their required considerations for clinical trials. Expert Opinion on Drug Delivery, 7(2), 145-58 (2010)
- 〔学会発表〕(計32件)
- 1) M. Yokoyama and K. Shiraishi, Polymeric micelle carriers for theranostics of various diseases, 2012 International Conference of The Korean Society of Pharmaceutical Sciences and Technology, 2012年11月29日、光州(韓国)
 - 2) 白石貢一, 横山昌幸, 中井啓太, 遊佐真一、PEGに対する免疫現象であるABC現象の解明に向けた光内核架橋高分子、日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012、2012年11月27日、仙台
 - 3) 横山昌幸, 白石貢一, 川野久美, 米谷芳枝, 青枝大貴, 石井健、PEGを有するキャリアにより産生される抗PEG IgM抗体の認識領域、日本バイオマテリアル学会シンポジウム2012、2012年11月27日、仙台
 - 4) 白石貢一, 中井啓太, 遊佐真一, 横山昌幸, Preparation of photo cross-linkable polymeric micelles for elucidation of size dependent PEG-related immune response、第61回高分子討論会、2012年09月19日、名古屋
 - 5) 白石貢一, 川野久美, 米谷芳枝, 真田雄介, 櫻井和朗, 青枝大貴, 石井健, 横山昌幸, 高分子ミセルの構造制御とPEGを介する免疫現象の誘導と認識との関係、第61回高分子討論会、2012年09月19日、名古屋
 - 6) K. Shiraishi, M. Hamano, Y. Maitani, D. Aoshi, K. Ishii, M. Yokoyama, PEG-related nanocarriers, potential as diagnostic agent and its immune response, World Molecular Imaging Congress2012, 2012年09月08日、ダブリン(アイルランド)
 - 7) 白石貢一, 濱野幹子, 川野久美, 米谷芳枝, 青枝大貴, 石井健, 横山昌幸、粒子径依存的なABC現象解明に向けた光内核架橋可能な高分子ミセルの作製、第28回日本DDS学会学術集会、2012年07月05日、札幌
 - 8) 白石貢一, 濱野幹子, 川野久美, 米谷芳枝, 青枝大貴, 石井健, 横山昌幸、ABC現象を担うIgM抗体とPEGの認識領域の検証、第28回日本DDS学会学術集会、2012年07月05日、札幌
 - 9) 白石貢一, 真田雄介, 櫻井和朗, 横山昌幸、高分子ミセルの構造解析・特性により明らかにされるブロックコポリマー組成が高分子ミセル表面PEG密度へ与える影響、第61回高分子学会、2012年05月29日、横浜
 - 10) 白石貢一, 濱野幹子, 川野久美, 米谷芳枝, 横山昌幸、高分子ミセルMRI造影剤のPEGに対する免疫現象、第7回日本分子イメージング学会総会・学術集会、2012年05月25日、浜松
 - 11) M. Yokoyama, K. Shiraishi, K. Kawano, Y. Maitani, Targeted diagnosis and therapy using polymeric micelle carriers, 14th Asian Chemical Congress, 2011年9月5日、バンコク(タイ)
 - 12) 真田雄介・白石貢一・横山昌幸・櫻井和朗、小角X線異常散乱を用いた高分子ミセル中の臭素化合物の位置決定、第60回高分子討論会、2011年9月28日、岡山
 - 13) 山口美智子, 内藤陽子, 青枝大貴, 石井健, 白石貢一, 横山昌幸, 米谷芳枝、Rhodamine標識PEG修飾リポソームによるABC現象誘導の解明、第27回日本DDS学会、2011年6月9日、東京
 - 14) 真田雄介・白石貢一・横山昌幸・櫻井和朗、SAXS、FFF-MALSを用いたブロック共重合体ミセルの精密構造解析、第60回高分子討論会、2011年9月28日、岡山
 - 15) 白石貢一・真田雄介・櫻井和朗・横山昌幸、物理封入高分子ミセルの詳細な構造解析と薬物と高分子の相互作用第60回高分子討論会、2011年9月28日、岡山
 - 16) K. Shiraishi, R. Endo, Z. Wang, I. Aoki, M. Yokoyama, Polymeric micelle MRI contrast agent detects hemorrhage risk of t-PA leakage in acute ischemic stroke, 2011 World Molecular Imaging Congress, 2011年9月7日、サンディエゴ(アメリカ)
 - 17) K. Shiraishi, H. Ma, K. Kawano, Y. Maitani, M. Yokoyama, Effect of Inner Core Character of Polymeric Micelles on ABC Phenomenon, 38th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, 2011年7月31日、National Harbor

- (アメリカ)
- 18) 白石貢一, 増田昌子, 眞田 雄介, 櫻井和朗, 橋本 和彦, 横山昌幸, 薬物封入高分子ミセルの構造解析と放出挙動、第27回日本DDS学会、2011年6月9日、東京
 - 19) 白石貢一・遠藤怜子・王作軍・青木伊知男・横山昌幸、急性脳梗塞 tPA 治療時における出血リスクの高分子ミセル MRI 造影剤による評価、第6回日本分子イメージング学会学術集会、2011年5月26日、神戸
 - 20) 加藤順一, 白石貢一, 遊佐真一, 伊東聖訓, 橋本和彦, 大川春樹, 横山昌幸, 光架橋可能なカルコン誘導体を用いる内核架橋高分子ミセルの作製、第60回高分子学会年次大会、2011年5月25日、大阪
 - 21) 横山昌幸, 白石貢一、高分子ミセルキャリアーの免疫原性制御のためのインターフェース設計、「ソフトインターフェースの分子科学」第5回公開シンポジウム、2011年2月3日、東京
 - 22) 横山昌幸、薬物標的治療に求められる合成高分子、平成22年度東海シンポジウム、2011年1月27日、名古屋
 - 23) K. Shiraishi, H. Ma, K. Kawano, Y. Maitani, and M. Yokoyama, ABC phenomenon of nanocarrier-based MRI contrast agents and their importance for tumor targeting by the EPR effect, PACIFICHEM2010, 2010年12月18日、ホノルル、アメリカ
 - 24) M. Yokoyama, Combined diagnosis and chemotherapy of solid tumors using polymeric micelle carriers, PACIFICHEM2010, 2010年12月16日、ホノルル、アメリカ
 - 25) 白石貢一、馬会利、川野久美、米谷芳枝、横山昌幸、高分子ミセル、リポソームの親水・疎水性界面のABC現象への影響、第59回高分子討論会、2010年9月15日、札幌
 - 26) K. Shiraishi, K. Kawano, Y. Maitani, K. Hori, and M. Yokoyama, Effective tumor targeting of polymeric micelle MRI contrast agent by a tumor vascular disrupting agent, 2010 World Molecular Imaging Congress, 2010年9月11日、京都
 - 27) M. Yokoyama, K. Shiraishi, H. Ma, T. Minowa, K. Kawano, Y. Hattori³ and Y. Maitani, Does ABC phenomenon occur for polymeric micelle MRI contrast agents?, 37th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, 2010年7月14日、ポータランド (アメリカ)
 - 28) K. Shiraishi, K. Kawano, Y. Maitani, K. Hori, and M. Yokoyama, Combretastatin derivative (Cderiv) as a vascular disrupting agent enhances tumor accumulation of polymeric micelle carrier system, 37th Annual

- Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, 2010年7月13日、ポータランド (アメリカ)
- 29) 白石貢一、馬会利、川野久美、米谷芳枝、横山昌幸、高分子ミセル MRI 造影剤の頻回投与による ABC 現象への影響と診断への有用性、第26回日本DDS学会学術集会、2010年6月18日、大阪
 - 30) 白石貢一、馬会利、川野久美、米谷芳枝、横山昌幸、高分子ミセルキャリアー内核の影響によるABC現象の発現と回避、第26回日本DDS学会学術集会、2010年6月18日、大阪
 - 31) 遠藤怜子、白石貢一、川畑健一、田畑泰彦、横山昌幸、古幡博、臨床診断用超音波による各種相変化型ナノ液滴の気相化と圧壊の検討、日本超音波医学会第83回学術集会、2010年5月31日、京都
 - 32) 白石貢一、川野久美、米谷芳枝、横山昌幸、高分子ミセル MRI 造影剤とABC現象の検証、第5回日本分子イメージング学会学術集会、2010年5月22日、大津

【図書】(計2件)

- 1) 横山昌幸、高分子ミセルにおける薬物封入・放出制御、遺伝子医学 MOOK 別冊 ここまで広がるドラッグ徐放技術の最前線-古くて新しいドラッグデリバリーシステム-, 90-95、(株)メディカルドゥ(2013)
- 2) 横山昌幸、薬物ターゲティング評価への分子イメージングの利用、佐治英郎編集、遺伝子医学 MOOK18、創薬研究への分子イメージング応用、127-132、メディカルドゥ (2010)

【産業財産権】

- 出願状況 (計0件)
なし
- 取得状況 (計0件)
なし

【その他】

大学ホームページ
http://www.jikei.ac.jp/academic/course/24_gazou.html

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
横山昌幸 (YOKOYAMA MASAYUKI)
東京慈恵会医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 20220577
- (2) 連携研究者
白石貢一 (SHIRAISHI KOUICHI)
東京慈恵会医科大学・医学部・講師
研究者番号: 40426284