

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390301

研究課題名(和文)RNA工学を用いたがん放射線感受性増感のための分子標的治療

研究課題名(英文)Molecular targeted drug discovery for cancer cell radiosensitization using RNA technology

研究代表者

栗政 明弘(Kurimasa, Akihiro)

鳥取大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80343276

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円

研究成果の概要(和文)：高次構造を形成しリン酸化部位に結合する人工合成RNAアプタマーを用いて、がん細胞の放射線感受性を制御する新しい放射線増感法を開発する。これまで、DNA-PKcsの自己リン酸化クラスターに結合するRNAアプタマーを、SELEX法を用いて合成・選択してきた。RNA分子を細胞に直接投与することで、一部に放射線感受性の増強が認められていた。本研究では、ウイルスベクターによる導入を検討し、がん細胞の放射線感受性をより高めるものの探索を試みた。またRNA工学を用いた遺伝子治療と、ライブセルイメージングによりDNA損傷と細胞周期を評価するシステムを構築し、新しいがん放射線治療法のイノベーションを目指す。

研究成果の概要(英文)：RNA aptamers are artificial synthetic ribonucleic acids that form a higher-order structure and bind phosphorylated sites of specific protein. We will develop novel cancer therapy by utilizing RNA aptamers for controlling radio-sensitivities of malignant cells during radiation therapy for cancer. We tried making RNA aptamers against phosphorylated sites of DNA-PKcs by SELEX, and produced specific molecules to DNA-PK. Some of the RNA enhanced sensitivity of radiation for U2OS cells. In this experiment, we also try to construct an expression system of RNA aptamers using lenti-virus RNA expression vector, and try to find a good candidate molecule for therapy. Furthermore, for developing better radiation therapy, we combine RNA technology and live cell-imaging technology for evaluating DNA damage and cell cycle progression.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：がん 放射線 放射線生物影響 RNA工学 画像工学 DNA修復 分子標的創薬

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会が進んでいく中で、がん罹患する人が増えてきている。生活の質 QOL (Quality of Life) を損なうことなくがんの治療が可能となる放射線療法のより一層の推進が求められている。このことは、厚生労働省のがん対策推進基本計画にも取り上げられている。さらには放射線治療に抵抗性を占めるがんに対しても、放射線療法の効果を高める生物学的増感法が求められ、分子標的創薬の重要性が注目されている。

放射線照射によって DNA 損傷が細胞に生じ、その結果 DNA 損傷応答が引き起こされることが知られている。DNA 損傷を認識し、そのシグナルを伝達し、細胞の損傷応答 (細胞周期チェックポイント、DNA 修復、アポトーシスによる細胞の除去、クロマチン修飾など) が発現される。その過程には複数の経路が複雑に組み合わさっている。さらには、相同組み換え (HR) 修復と非相同末端結合 (NHEJ) 修復の 2 つが中心となり損傷した DNA の修復を担っている。その過程では、キナーゼによる多くのタンパク質のリン酸化が重要な働きをなしている。

我々は、NHEJ 修復経路にある DNA-PK を不活化させた癌細胞が放射線感受性となり、がん放射線治療が有効となることを明らかにしている。また、DNA-PKcs の自己リン酸化クラスターが放射線感受性に大きく影響していることを確認している。さらに、ノックインマウスを用いた研究では、2カ所のクラスターの変異により DNA-PKcs が DNA 断端から脱離せず、NHEJ 修復のみでなく HR 修復も制御して、重度の DNA 修復不全を引き起こすことが示されている。

近年、生体分子である RNA を人工合成し、細胞に導入することで、種々の生体機能の調節が可能となっている。shRNA (short hairpin RNA: 単一の標的遺伝子 mRNA を分解し、単一遺伝子の発現を抑制)、miRNA (microRNA: 複数の標的遺伝子の翻訳を抑制・分解することで、細胞の増殖や分化、機能を制御する)、Antagomir (miRNA の阻害剤) などが知られている。本研究では、自己リン酸化に特異的に結合し阻害反応を示す RNA アプタマーの開発を試み、リン酸化部位に結合するアプタマーの合成に成功している。RNA アプタマーと PARP 阻害剤や shRNA などを種々の組み合わせで投与することにより、種々の DNA 損傷応答経路をブロックし、がん特異的な放射線増感療法の開発を試みる。

また、導入したアプタマーのみならず、種々の増感効果を示す薬剤に対して、細胞に対する効果を評価するシステムが必要となる。特に分子標的創薬のターゲットになっている DNA 損傷を直接的に評価することができれば、より迅速にかつ的確に創薬が進むと考えられる。最近の技術として、ライブセルイメージングを用いた生きたがん細胞にお

いて、DNA 損傷の形成を定量評価するシステムの開発を行った。

2. 研究の目的

高次構造を形成しリン酸化部位に結合活性を有する人工合成した RNA アプタマーを用いて、がん細胞の放射線感受性を制御する新しい放射線増感法を開発する。これまで、DNA-PKcs の自己リン酸化クラスターに結合する RNA アプタマーを、SELEX 法を用いて合成・選択する手法の確立を行ってきた。リン酸化部位に結合する RNA 分子を細胞に直接投与することにより、一部に放射線感受性が増強している可能性が認められた。これらに関して、さらに RNA 配列を分子進化により変化させ、より強い結合・増感効果を持つものをスクリーニングしていく。さらに、ウイルスベクターによる導入の検討を行い、がん細胞に効率的な導入でき、その結果として放射線感受性をより高めるものを探索していく。また、この放射線増感作用を細胞の放射線に対する細胞の生存率としてだけではなく、ライブセルイメージングを用いて直接的に生きた細胞で DNA 損傷を検出し、その効果を判定するシステムの構築を進めていく。がん放射線治療の際の増感療法として、RNA 工学を用いた遺伝子治療と、既存の阻害剤の分子標的創薬の併用療法開発のための評価法を構築し、新しいがん放射線治療法のイノベーションを目指す。

3. 研究の方法

<SELEX 法>

SELEX 法を適宜ラウンドを繰り返し行い、DNA-PKcs-Ser2609 残基、-Thr3950 残基、-Thr2647 残基、-Ser3821 残基の、それぞれのリン酸化ペプチドに対する RNA 分子を選別した。アプタマーの選別の確認は転写終了後にナノドロップで計測した RNA 濃度、及び選別終了時における RNA 精製時のエタノール沈殿における白色の沈殿物の有無を目視にて判断した。

<シークエンス>

平滑末端ベクター pUC118 の HincII 制限酵素部位に、SELEX 法より回収した RNA アプタマー候補分子の鋳型 DNA を組み込み、Ligation 反応の後に、transformation を行った。lacZ 部位にアプタマー候補鋳型 DNA 配列がインサートされた白色コロニーを 30 個ピックアップし、振盪培養の後に大腸菌を回収し、アルカリ融解法でプラスミドを精製した。精製したプラスミドを EcoRI、HindIII で制限酵素処理を行い、アプタマー候補鋳型 DNA 配列が組み込まれているかをアガロース電気泳動法にて確認した。その内の 24 クローンを用いてシークエンスを行い、アプタマー候補鋳型 DNA の塩基配列を調べた。

<放射線感受性>

以前の次世代シーケンサーで解析してきたこれまでの結果と合わせ、リン酸化部位

に結合すると期待される RNA アプタマー候補分子を最終的に判断し、複数個を候補として検討を進めた。そのうちの Apt-DNA-PKcs_S2041-2、_T2638-2、_T4102-1、_T4102-5、ならびに _T4102-5 をランダム領域のみ搭載したコントロール 2'-フルオロ化 RNA アプタマーの合成を外注委託した。これを U2OS 細胞に Transfection し、放射線を 1Gy、2Gy、3Gy、4Gy 照射することによりその感受性の変化を比較した。6cm dish 3 枚を 1 セットとして 4 回実施した。Transfection 後の放射線照射していない細胞の細胞数を 100%として、放射線増感効果を検討した。

<レンチウイルスベクターの構築>

Apt-DNA-PKcs_S2041-2、_T2638-2、_T4102-1、_T4102-5、ならびにコントロールの 5 つのアプタマーをレンチウイルスベクターシステム系で細胞に発現するために、BLOCK-iT Inducible H1 Lentiviral RNAi System(invitorgen 社 Cat.no K4925-00, V488-20)を用いてベクター構築を行った。それぞれのアプタマーの配列を有する DNA オリゴを合成して、それをマニュアルに従い pENTR/H1/TO Entry Construct ベクターにクローニングを行った。そのベクターをさらに pLenti4/BLOCK-iT-DEST ベクターと組み替えることにより、レンチウイルスベクター pLenti4/BLOCK-iT Expression Construct を構築した。

<レンチウイルス作成とウイルス力価計測>

レンチウイルスベクターを 293FT 細胞へトランスフェクションすることにより、その培養上澄にレンチウイルスを構築し、ウイルスを回収する。その後、細胞を U2OS 細胞ならびに Hela 細胞に感染させ、その力価の計測を行った。

<ライブセルイメージングによる DNA 損傷と細胞周期の検出システムの構築>

細胞周期を廻っている細胞に対して、その細胞周期の位置と誘発された DNA 損傷を定量的に評価するシステムの構築を目指した。U2OS 細胞に、PCNA-DsRed の赤色蛍光融合タンパク質を発現させることにより、細胞周期の S 期において顆粒状に DNA 複製部位が発色され、S 期が同定できる。また、生細胞のタイムラプスイメージで観察することで、分裂終了後から S 期に入るまでを G1 期、S 期終了後から分裂開始までを G2 期、分裂している過程で、細胞の形態が変化している期間を M 期とすることで、細胞周期のすべての位置を確定することができる。

一方 DNA 損傷は、DNA 2 本鎖切断部位の近傍のヒストンに結合する 53BP1-GFP の緑色蛍光融合タンパク質を発現させることにより、DNA 2 本鎖切断損傷を検出できる。

この U2OS 由来細胞 U2RDP-LE53-21 を、CO2 インキュベーター内に共焦点レーザー顕微鏡ユニットを組み込んだ装置でタイムラプス撮影を行い、細胞周期の特定の位置に

おける DNA 損傷の形成過程を同時に評価できるシステムの構築を目指した。

顕微鏡撮影は、自動化して撮影可能であるが、多量の動画像からなる顕微鏡画像を高速度にかつ的確に解析するソフトはなかった。今回の研究で、オープンソースの ImageJ プログラムにマクロを組み込んで、画像解析を自動化・高速化するソフトの開発を行った。

4. 研究成果

今回の研究では、まず始めにリン酸化されたペプチド配列を用いて、SELEX 法により選別・取得した RNA アプタマー候補分子が、ターゲット分子に対して特異的な結合能を有するかを検討した。

得られたアプタマーの鋳型となる DNA をプラスミドベクターにクローニングしてシーケンスを行い配列の確認を行った。しかしながら非特異的な配列がほぼすべての分離したクローンに含まれ、親和性の高い特異的なものを得ることができなかった。プラスミドでのクローニングというバイアスと、SELEX 法ではリン酸化ペプチド部位に特異的に結合する分子を選別することは困難なことが考えられた。

レンチウイルスベクターに組み込んだアプタマー配列より、レンチウイルスベクターを 293FT 細胞に導入することにより、高い感染能を持ったレンチウイルスベクターのアプタマー発現系の構築を試みた。しかしながら、得られたレンチウイルスには十分な感染力価を得られず、今回用いた U2OS 細胞、Hela 細胞に十分なアプタマーを発現させることはできなかった。今後、さらにレンチウイルスベクター系の改良を行い、高力価を持ち高効率にアプタマーを導入できるレンチウイルスの構築を目指していく。

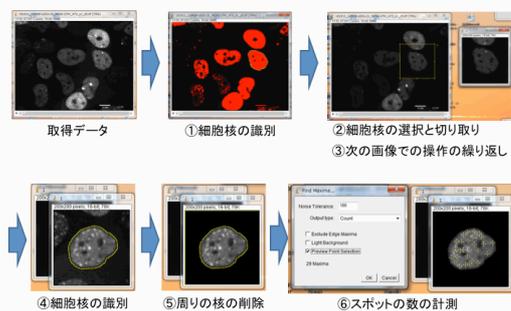
これまでにすでに得られ、次世代シーケンスの解析結果より、RNA アプタマー候補鋳型 DNA 分子 Apt-DNA-PKcs_S2041 は 8 種類、_T2609 は 5 種類、_T2638 は 6 種類、_S4026 は 5 種類、_T4102 は 9 種類のユニークな配列をもつアプタマー候補が得られてきている。これらに関して、合成 RNA アプタマーを細胞に導入することにより、細胞の放射線感受性が上昇しているものをいくつか選り出すことに成功している。しかしながら、導入効率の問題で、顕著な差は確認されていない。この導入効率の問題を解決するために、siRNA を効率に導入できるレンチウイルスベクター系で、アプタマー-RNA を発現するシステムの構築を試みた。

DNA-PKcs のリン酸化は IR による DSB 修復と細胞生存に重要である。特に 2056 クラスタと 2609 クラスタリン酸化部位は放射線感受性に関連したリン酸化部位であり、この部位に mutation を加えると放射線高感受性になることが報告されている。Apt-DNA-PKcs_S2041-2 がターゲットとし

ている DNA-PKcs Thr2638 残基は 2609 クラスターに属しているリン酸化部位である。つまり、Apt-DNA-PKcs_T2638-2 が標的部位である DNA-PKcs Thr2638 リン酸化部位に結合し、下流のプロテインキナーゼにシグナルを阻害することによって放射線感受性が増し、細胞の生存率が低下した可能性が考えられる。また、自己リン酸化後の脱リン酸化反応を阻害している可能性も存在する。DNA-PKcs は DNA 損傷部位に結合して自己リン酸化、あるいは他のキナーゼによりリン酸化される。その後、脱リン酸化されることによりそのコンフォメーションが変化し、DNA 損傷部位から離れることによって修復が進むと言われている。RNA アプタマーにより脱リン酸化が阻害される可能性も考えられる。DNA-PKcs Ser4102 残基に関して述べると、*vivo* における機能的なことはよく分かっていない。これまでは Apt-DNA-PKcs_S4102-1、Apt-DNA-PKcs_S4102-5 導入細胞が放射線感受性を示したことから、DNA-PKcs Ser4102 残基は何らかの生理的機能を持っている可能性が考えられていた。今後は、より力価の高い RNA アプタマーのレンチウイルス発現系を構築し、将来的には新しいがん放射線治療増感剤としての利用を目指していく。

分子標的創薬で放射線感受性を増感させる薬剤の評価のために、ライブセルイメージングによる DNA 損傷と細胞周期の検出システムの構築を目指した。細胞周期と DNA 損傷を感知するセンサー細胞の構築には成功している。この細胞を使ってライブセルイメージングを行い、細胞周期位置と DNA 損傷を同時に検出できるようになっている。この検出した動画像から、より効率的に迅速に定量化した情報を得る必要がある。今回は画像解析ソフトウェア ImageJ を用いて、解析の高速化・迅速化を進めた(図 1)。

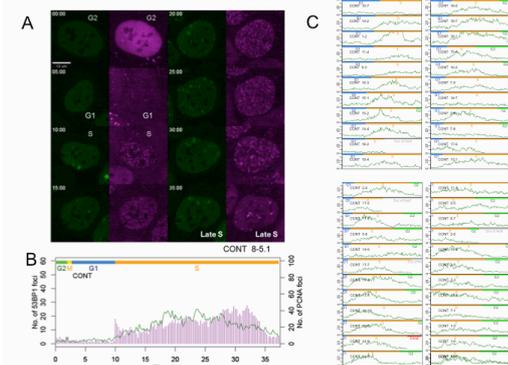
画像処理方法



(図 1)

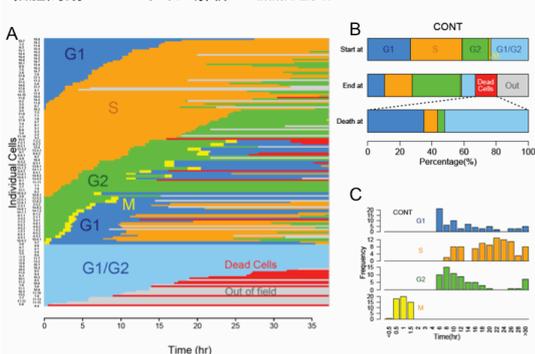
この解析の結果、細胞周期のプロファイリング化に成功している。種々の異なる DNA 損傷誘導剤により、細胞周期の乱れを検出することが可能になっている (図 2、図 3)。今後、このプログラムの解析精度を高め、より高速に自動化した解析プログラムを構築し、放射線増感剤の創薬に資するシステムの開発を進めていく。

バイオセンサー細胞による DNA 損傷解析



(図 2)

細胞周期のプロファイル解析 (薬剤処理なし)



(図 3)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

- ① Hirakawa H, Fujisawa H, Masaoka A, Noguchi M, Hirayama R, Takahashi M, Fujimori A, Okayasu R. The combination of Hsp90 inhibitor 17AAG and heavy-ion irradiation provides effective tumor control in human lung cancer cells. *Cancer Med.* 4: 426-436, 2015. doi: 10.1002/cam4.377. (査読有)
- ② Lin YF, Nagasawa H, Little JB, Kato TA, Shih HY, Xie XJ, Wilson PF Jr, Brogan JR, Kurimasa A, Chen DJ, Bedford JS, Chen BP. Differential Radiosensitivity Phenotypes of DNA-PKcs Mutations Affecting NHEJ and HRR Systems following Irradiation with Gamma-Rays or Very Low Fluences of Alpha Particles. *PLoS One.* 9(4), :e93579, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0093579. (査読有)
- ③ Yajima H, Fujisawa H, Nakajima NI, Hirakawa H, Jeggo P, Okayasu R, Fujimori A. The complexity of DNA double strand breaks is a critical factor enhancing end-resection. *DNA Repair* 12:936-946, 2013. doi: 10.1016/j.dnarep.2014.11.004. (査読有)

- ④ Nakajima NI, Brunton H, Watanabe R, Shrikhande A, Hirayama R, Matsufuji N, Fujimori A, Murakami T, Okayasu R, Jeggo P, Shibata A. Visualisation of cH2AX Foci Caused by Heavy Ion Particle Traversal; Distinction between Core Track versus Non-Track Damage. *PLoS ONE* 8(8): e70107, 2013. doi: 10.1371/journal.pone. 007 0107. (査読有)
- ⑤ Shimizu N, Nakajima NI, Tsunematsu T, Ogawa I, Kawai H, Hirayama R, Fujimori A, Yamada A, Okayasu R, Ishimaru N, Takata T, Kudo Y. Selective enhancing effect of early mitotic inhibitor 1 (Emi1) depletion on the sensitivity of doxorubicin or X-ray treatment in human cancer cells. *J Biol Chem.* 288 (24): 17238-17252, 2013. doi: 10.1074/ jbc.M112.446351. (査読有)
- ⑥ Shirai H, Fujimori H, Gunji A, Maeda D, Hirai T, Poetsch AR, Harada H, Yoshida T, Sasai K, Okayasu R, Masutani M. Parg deficiency confers radio-sensitization through enhanced cell death in mouse ES cells exposed to various forms of ionizing radiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 24; 435(1): 100-106, 2013. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.04.048. (査読有)
- ⑦ Tomimatsu N, Mukherjee B, Deland K, Kurimasa A, Bolderson E, Khanna KK, Burma S. Exo1 plays a major role in DNA end resection in humans and influences double-strand break repair and damage signaling decisions. *DNA Repair (Amst).* 11(4): 441-8, 2012. doi: 10.1016/j.dnarep. 2012.01.006. (査読有)
- ⑧ Okayasu R. Repair of DNA damage induced by accelerated heavy ions - A mini review. *Int J Cancer* 130(5): 991-1000, 2012. doi: 10.1002/ijc.26445. (査読有)
- ⑨ Kato TA, Tsuda A, Uesaka M, Fujimori A, Kamada T, Tsujii H, Okayasu R. In vitro characterization of cells derived from chordoma cell line U-CH1 following treatment with X-rays, heavy ions and chemotherapeutic drugs. *Radiat Oncol.* 6(1): 116, 2011. doi: 10.1186/ 1748-717X-6-116. (査読有)
- ⑩ Hisatomi T, Sueoka-Aragane N, Sato A, Tomimasu R, Ide M, Kurimasa A, Okamoto K, Kimura S and Sueoka E: NK314 potentiates anti-tumor activity with adult T-cell leukemia-lymphoma cells by inhibition of dual targets on topoisomerase II α and DNA-dependent protein kinase. *Blood* 31; 117(13):3575-84, 2011. doi: 10.1182/ blood- 2010-02-270439. (査読有)
- ⑪ Nagasawa H, Little JB, Lin YF, So S, Kurimasa A, Peng Y, Brogan JR, Chen DJ, Bedford JS and Chen BP: Differential role of DNA-PKcs phosphorylations and kinase activity in radiosensitivity and chromosomal instability. *Radiat Res* 175(1): 83-9, 2011. doi: 10.1667/RR2092.1. (査読有)
- [学会発表] (計 11 件)
- ① Kai Y, Kurimasa A, Iwata K, Yumoto K, Iba Y, Mio Y. The spatiotemporal dynamics of centrosomes and the genome during first cleavage in human triprenuclear zygotes *in vitro*. European Society of Human Reproduction and Embryology Annual Meeting 2015, Portugal, Lisbon, 14-17 June 2015.
- ② Kurimasa A. Live cell imaging of DNA double-strand breaks (DSBs) foci and evaluation of cell cycle perturbation induced by Topoisomerase inhibitors, 15th International Congress of Radiation Research, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan, 25-29 May 2015
- ③ Ihara M, Kobayashi J, Kurimasa A, Kudo T, Komatsu K. Association of ATM with the rejoining of DNA double-strand breaks in cells lacking non-homologous end-joining. 15th International Congress of Radiation Research, Kyoto International Conference Center, Kyoto Japan, 25-29 May 2015.
- ④ 栗政明弘. DNA2 本鎖切断損傷ライブセルイメーキングによる損傷フォーカス形成と細胞周期の乱れの評価 ワークショップ W10「DNA 損傷のセンシングと分子細胞応答の最前線」座長: 石合正道・中村麻子 日本放射線影響学会 第 56 回大会 クラウンパレス青森、青森 2013 年 10 月 18-20 日
- ⑤ Hotta E, Miyano Y, Okada A, Yakura H, Sueoka E, Iwabuchi K, Kurimasa A. Live cell imaging of DNA double-strand breaks (DSBs) foci induced by topoisomerase inhibitors and evaluation of cell cycle progression. 28th RBC-NIRS International Symposium, Co-op Inn Kyoto, Kyoto, Nov. 29-30, 2012.
- ⑥ 堀田絵理香、宮野佳子、岡田茜、矢倉はるな、末岡榮三朗、栗政明弘. DNA 2 本鎖切断損傷ライブセルイメーキングによるトポイソメラーゼ阻害剤の薬効評価、日本

放射線影響学会、第 55 回大会、東北大学 川内北キャンパス、仙台 2012 年 9 月 6-8 日。

⑦Hotta E, Okada A, Miyano Y, Tomimatsu N, Iwabuchi K, Chen DJ, Kurimasa A, Live cell imaging and kinetics of DNA double-strand breaks (DSBs) foci in cycling U2OS cells. The 14th International Workshop on Ataxia-Telangiectasia (ATW2012), Radisson Blu Hotel, Paschim Vihar, New Delhi, INDIA Feb. 7-11, 2012.

⑧堀田絵理香、岡田茜、宮野佳子、富松望、岩淵邦芳、David J. Chen、栗政明弘、U2OS 細胞における DNA 2 本鎖切断損傷フォーカスのライブセルイメージングとその動態、日本放射線影響学会、第 54 回大会、神戸商工会議所会館、神戸 2011 年 11 月 17-19 日

⑨栗政明弘、堀田絵理香、富松望、岩淵邦芳、David J. Chen U2OS 細胞における DNA 2 本鎖切断損傷フォーカスのライブセルイメージングとその動態、第 70 回日本癌学会学術総会 名古屋国際会議場、名古屋 2011 年 10 月 3~5 日

⑩Kurimasa A, Okuda S, Okada A, Tomimatsu N, Iwabuchi K, Chen DJ.: Live Cell Imaging and kinetics of DNA double-strand breaks (DBSs) foci in cycling U2OS cells. Genomic Instability and DNA repair” in Keystone symposia on Molecular and Cellular Biology, Keystone, Colorado, USA , 30 Jan.-4 Feb. 2011.

⑪ Tomimatsu N, Mukherjee B, Deland K, Kurimasa A, Porteus M, Bolderson E, Khanna KK, Burma S.: DNA resection by Exo1 dictates critical DNA repair and damage signaling decisions in response to DNA double-strand breaks. “Genomic Instability and DNA repair” in Keystone symposia on Molecular and Cellular Biology, Keystone, Colorado, USA , 30 Jan.-4 Feb. 2011.

〔図書〕 (計 1 件)

① 栗政明弘：細胞周期と DNA 損傷を検出するバイオセンサーとその画像解析システム バイオセンサの迅速・簡易・高機能化技術と課題解説書 第 8 章 第 10 節：医療用バイオセンサ開発における課題と解決策の取り組み事例 がん化学療法剤スクリーニングのためのバイオセンサーシステムの開発事例 技術情報協会 平成 26 年 4 月 発刊

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

①名称：DNA 二本鎖切断損傷の解析装置及び解析方法

発明者：栗政明弘、富田祐一郎、渡部勇哉
権利者：国立大学法人鳥取大学、(株)
eBase Solutions Laboratory

種類：特許

番号：特願 2011-146381

出願年月日：2011 年 6 月 30 日

国内外の別：国内

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

栗政 明弘 (KURIMASA AKIHIRO)

鳥取大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：8 0 3 4 3 2 7 6

(2) 研究分担者

岡安 隆一 (OKAYASU RYUICHI)

放射線医学総合研究所・放射線防護センター
リスク低減化研究プログラム・主任研究員

研究者番号：5 0 3 5 6 1 3 5

(3) 連携研究者

なし