

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03595

研究課題名(和文) 肝細胞癌での特異的滞留性を有するインドシアニングリーン結合型抗癌剤の開発

研究課題名(英文) Development of indocyanine green-binding anti-cancer drug with specific accumulation in hepatocellular carcinoma

研究代表者

長谷川 潔 (Hasegawa, Kiyoshi)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：20292906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：インドシアニンググリーン(ICG)が肝細胞癌(HCC)に特異的に滞留する性質を有することを利用して、HCCに対して特異性高く作用するICG結合型の新規抗癌剤の創出を試みた。新規合成したICG-ゲムシタピン結合体(ICG-Gem)は、ICGと同様にHCC細胞に滞留した。HCC細胞に対するICG-Gemの毒性はゲムシタピンと同程度であったが、正常細胞に対する毒性はゲムシタピンと比べて100倍程度軽減した。ICG-Gemをマウスの皮下腫瘍に注入したところ、Gemと比べて有意に腫瘍の生育を抑制した。ICG-GemはHCCに対する肝動注化学療法における新規薬剤として有用であると示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、肝細胞癌(HCC)組織におけるインドシアニンググリーン(ICG)の特異的滞留性がHCCへの抗癌剤の送達に有用であることを示唆した。この成果は、非特異的な毒性の発生という課題を抱えており、開発が立ち遅れているHCCに対する新規抗癌剤の開発に貢献するものと期待される。また、ICGの特異的滞留性機構の解明は、HCC細胞における特有の代謝機構の存在を立証することにつながり、学術的に意義深い。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to develop the new anti-cancer drug for hepatocellular carcinoma (HCC) by utilizing indocyanine green (ICG) that has the characteristics of accumulating in HCC. The newly synthesized ICG-Gemcitabine (ICG-Gem) accumulated in HCC tissue as well as ICG. The cytotoxicity of ICG-Gem to normal cells was weaker than that of gemcitabine (Gem) while the cytotoxicity to HCC cells was comparable. The direct injection of ICG-Gem to mouse tumor xenograft had the effect to inhibit the tumor growth compared with that of Gem. These results suggest that ICG-Gem may be available for the new anti-cancer drug of hepatic arterial infusion chemotherapy.

研究分野：消化器外科学

キーワード：肝細胞癌 抗癌剤 ドラッグデリバリーシステム 物質代謝

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌 (HCC) は世界的な癌死亡原因の第 3 位に位置し、アジア地域ではウイルス性肝炎の罹患率が高いうえに非ウイルス性肝炎に由来する HCC 患者が近年増加していることから、HCC を克服する治療技術の確立は非常に重要な意味をもつ。進行 HCC に対する現時点で唯一有効性の証明されている薬剤はマルチキナーゼ阻害剤であるソラフェニブのみであり (1)、2009 年より進行 HCC 患者を対象として日本国内においても承認され臨床医療で使用されている。しかしながら、当該薬剤も日本人に対しては皮膚症状などの副作用が強く、長期継続が困難であることが多い。また、平均余命の延長効果が 3 ヶ月程度しかなく、より副作用の少ない有効な抗癌剤の開発は急務の課題である。一方、HCC に対して根治的な治療として肝切除が標準治療として行われているが、術後の高頻度な再発が問題となっている。しかし、HCC 患者に対する外科的手術後の補助的薬理療法として有効な薬剤はいまだ開発されておらず、上記のソラフェニブについても術後補助化学療法における有効性は認められていない (2)。従って、術後補助化学療法としての新規薬剤の開発の重要性は極めて高い。以上のことから、前述したより副作用が少なく進行肝臓癌に対して有効な、さらには術後の補助的な化学療法において有効な化学療法剤の開発が求められる。

蛍光物質 indocyanine green (ICG) は、肝機能検査を目的として臨床的に広く使用されている薬剤である。申請者所属機関の研究グループでは、HCC 患者に対して ICG を静脈投与すると、HCC 組織に ICG が蓄積して強く蛍光を発することを明らかにした (図 1) (3)。この性質に基づく ICG 蛍光法を駆使すれば、蛍光を発する微細な腫瘍組織を術中診断し、その蛍光発光を示している HCC 組織を含めて切除術を施行することが可能となった (4)。さらに、我々の最近の研究では、HCC 組織に ICG が蓄積する性質に着目し、ICG が蓄積した HCC 組織をもつ担癌モデルマウスに対して近赤外光を照射した。その結果、ICG を蓄積させた状態での近赤外光照射は HCC 腫瘍組織の生育を有意に阻害した (5)。以上より、ICG は HCC 細胞内に取り込まれて蓄積する性質を有し、正常細胞には影響を及ぼさない特異性の高い治療法の開発に応用可能であることが示唆された。

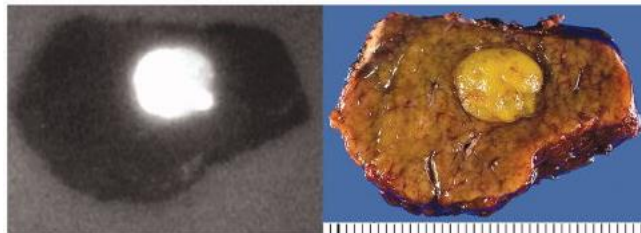


図 1. HCC 組織における ICG の特異的滞留

前述の通り HCC 患者に有効な化学療法の確立が世界的に急務の課題となっているが、HCC に対する薬剤の開発が立ち遅れているのが現状である。その原因の一つとして、各種化学療法剤の HCC に対する特異性が低いことが挙げられる。ほとんどの HCC 患者は、ウイルス性あるいは非ウイルス性の慢性肝炎、それが進行した肝硬変を背景的に罹患しており、肝機能に障害をもつ。従って、有効性を示す水準まで投与量を増加させると合併している慢性肝疾患の影響により肝臓への毒性が顕著となる。そこで申請者は、化学療法剤の HCC 細胞への特異性を改善させるために、ICG がもつ HCC 細胞への特異的蓄積性を利用するという着想に至った。ICG と各種抗癌剤を化学的に結合させることにより、ICG をキャリアーとして抗癌剤を HCC 細胞へ輸送させる新しい DDS (Drug delivery system) の創出を目指す。

2. 研究の目的

本研究では、HCC 細胞内における ICG の滞留性を利用し、HCC に対する特異性が向上した化学療法剤として応用可能な化合物の開発を目指す。HCC 組織に ICG が滞留することは我々の研究によって臨床的に明らかにされたことであるが、その滞留性を含めた HCC 細胞における ICG の代謝メカニズムは不明である。この作用機序の解明は、肝細胞及び HCC 細胞の物質代謝の理解につながるという学術的意義と共に、ICG を基盤とした診断及び治療ツールの開発の妥当性の検証という臨床的意義を有する。

3. 研究の方法

(1) ICG 結合型化合物の合成

ICG の一部の構造を変化させた ICG-COOH 体を受容体として、構造内にアミノ基を有する各種抗癌剤を結合させた。ICG-ゲムシタビン結合体 (ICG-Gem) の合成では、1-Hydroxybenzotriazole (HOBt)、1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (WSCD) 及び N,N-diisopropylethylamine を 3',5'-O-bis(tert-butoxycarbonyl) gemcitabine と ICG-COOH を含む液体中に混合させ、アルゴン雰囲気下で 26 時間反応させた。溶媒を蒸発させた後、反応物を TFA に溶解して 5 時間攪拌した。溶媒を蒸発させたのち、高速液体クロマトグラフィーにより ICG-Gem を精製した。純物質としての ICG-Gem を ¹H NMR にて検定した。ICG-Gem の合成反応式を図 2 に示す。

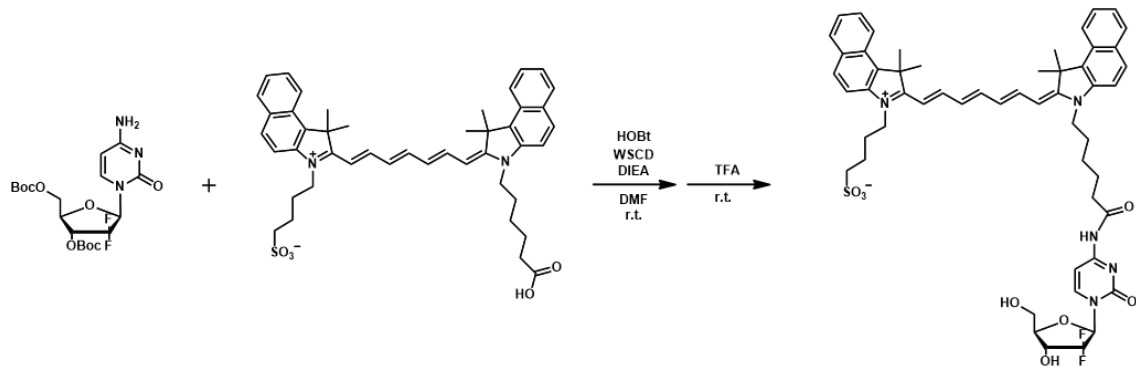


図 2. ICG-Gem の合成反応

(2) 細胞培養

高分化型 HCC 細胞株 HuH-7、肝癌細胞株 HepG2、大腸癌細胞株 HCT-116 は、10%ウシ胎児血清 (FBS) を含むダルベッコ改変培地 (DMEM) を用いて 37°C、5%CO₂ 雰囲気下で培養した。ヒト臍帯血管内皮細胞 (HUVEC) は、非働化 FBS や複数の成長因子を含む EGM-2 培地を用いて 37°C、5%CO₂ 雰囲気下で培養した。細胞の剥離は、0.25%トリプシン-EDTA を用いて行った。

(3) 細胞内蛍光発光の *in vitro* 評価

継代培養した各種細胞をポリ L-リジンコートさせた 4 ウェルチャンバースライドガラスに播種し、24 時間培養して細胞を接着させた後、各種化合物を添加した培地に変換して 24 時間培養した。各種化合物を添加していない培地に変換してさらに 24 時間培養し、培養した細胞の蛍光発光を蛍光顕微鏡を用いて観察した。

(4) *In vitro* 毒性評価

継代培養した各種細胞を 96 ウェルプレートに播種し、24 時間培養して細胞を接着させた後、各種化合物を添加した培地に変換して 48 時間培養した。生細胞の評価は、methylthiazole tetrazolium (MTT) アッセイに基づいて実施した。Thiazolyl blue tetrazolium bromide を添加して 4 時間培養した後、波長 550 nm における吸光度を測定した。

(5) 皮下移植腫瘍モデルマウスを用いた蛍光発光の *in vivo* 評価

継代培養した HuH-7 細胞を剥離・回収し、50%マトリゲルを含む DMEM に懸濁した。5~6 週齢の雄の BALB/c ノードマウスの側腹部の皮下に調製した細胞懸濁液を注入して、5 x 10⁶ 個 / 200 μL を皮下移植した。移植 10 日後、ICG-Gem あるいは ICG を 0.4 mg/kg 尾静脈から投与し、24 時間後に体外蛍光観察装置を用いてマウス体表から蛍光発光の組織分布を観察した。

(6) 皮下移植腫瘍モデルマウスを用いた肝動脈注入化学療法薬としての治療効果の *in vivo* 評価

継代培養した HuH-7 細胞を剥離・回収し、50%マトリゲルを含む DMEM に懸濁した。5~6 週齢の雄の BALB/c ノードマウスの側腹部の皮下に調製した細胞懸濁液を注入して、5 x 10⁶ 個 / 200 μL を皮下移植した。移植 10 日後、ICG-Gem を 0.2 mg/kg の投与量で腫瘍に直接注入した。投与後 3 日ごとに 9 日後まで腫瘍の大きさを計測し

4. 研究成果

(1) ICG-Gem の細胞内蛍光発光

新規合成した ICG-Gem が ICG と同様に HCC 細胞に対して特異的滞留性を有するか否かを検討する目的で、各種培養細胞を用いた *in vitro* での細胞内蛍光発光を評価した (図 3)。その結果、ICG を滞留する性質を有する HCC 細胞である HuH-7 細胞において、ICG-Gem を作用させた HuH-7 細胞においても同様に蛍光発光がみとめられた。HepG2 細胞においても、ICG-Gem を作用させた細胞は ICG と同様に蛍光発光を示した。加えて、ICG を滞留する性質を有さない大腸癌細胞 HCT-116 細胞では、ICG-Gem 及び ICG いずれにおいても蛍光発光はみとめられなかった。以上の結果から、ICG-Gem は ICG と同様に HCC 細胞に対する特異的滞留性を有すると示唆された。

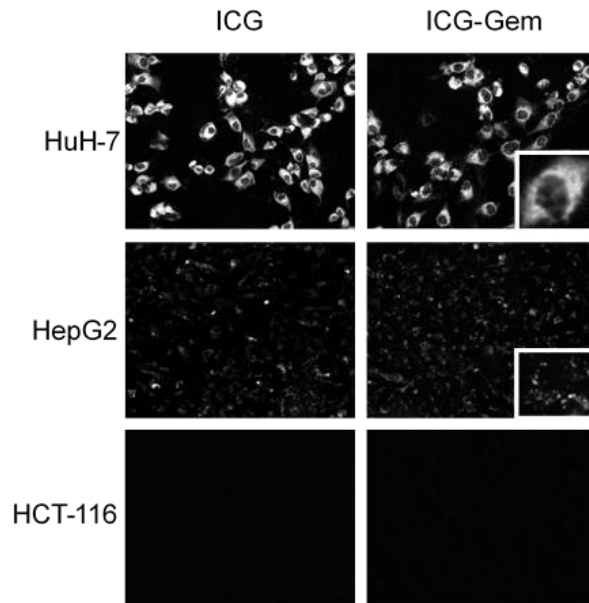


図 3. 各種培養細胞における細胞内蛍光発光

(2) *In vitro* における ICG-Gem の殺細胞効果

新規合成した ICG-Gem が HCC 細胞に対して殺細胞効果を有するか否かを MTT 法に基づく *in vitro* アッセイにより検討した。その結果、ICG-Gem を作用させた条件における細胞生存率は、ゲムシタビン (Gem) を作用させた条件と同程度であった (図 4A)。従って、ICG-Gem は Gem と同様に ICG を滞留する性質を有する HCC 細胞に対して殺細胞効果を発揮すると示唆された。ICG を滞留する性質が弱い HepG2 細胞では、HuH-7 細胞と比べて ICG-Gem の殺細胞効果が弱い傾向にあった。なお、ICG はいずれの細胞においても殺細胞効果を示さなかった。

一方、正常細胞に対する ICG-Gem の殺細胞効果を検討する目的で、HUVEC をモデル細胞として同様の MTT 法に基づく *in vitro* アッセイを実施した。その結果、ICG-Gem の殺細胞効果は Gem に比べて 100 倍程度軽減していた (図 4B)。HUVEC は、ICG を滞留する性質を有さないため、ICG-Gem も同様に滞留せず、殺細胞効果が HCC 細胞よりも発揮されなかったと考えられる。以上の結果から、ICG-Gem は滞留性を有する HCC 細胞に対して抗癌効果を発揮すると同時に、滞留性を有さない正常細胞には毒性を軽減できると示唆される。

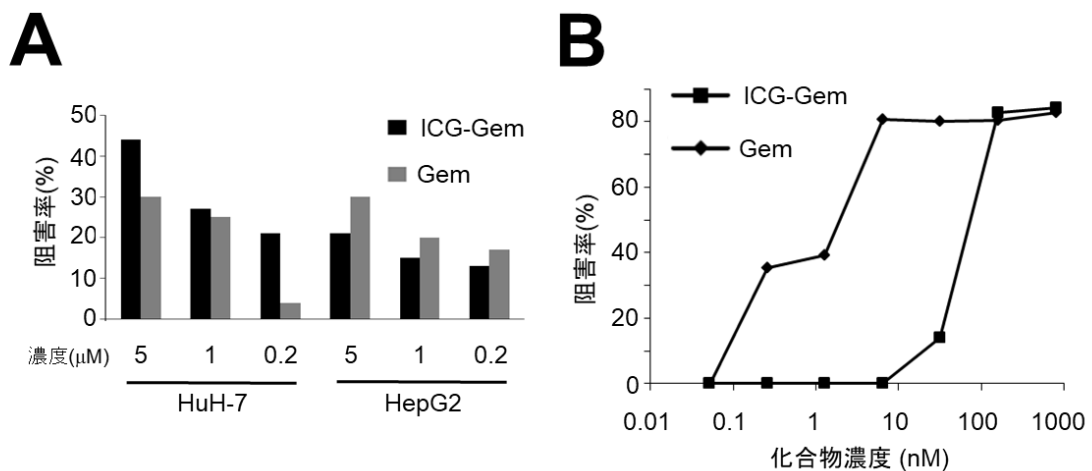


図 4. 各種細胞に対する ICG-Gem 及び Gem の殺細胞効果

(3) *In vivo* における ICG-Gem の蛍光発光の組織分布

新規合成した ICG-Gem が ICG と同様に HCC 組織における特異的滞留性を有するか否かを検討する目的で、HuH-7 細胞由来の腫瘍を有するマウスに ICG-Gem を静脈投与し、24 時間後の蛍光発光を体表から観察した。その結果、HuH-7 細胞由来の腫瘍組織において蛍光発光がみとめられたが、正常肝組織からも蛍光発光がみとめられた (図 5B)。マウスから各種組織を採取して観察すると、HuH-7 細胞由来の腫瘍組織と正常肝組織から蛍光発光が観察された (図 5C)。ICG を静脈投与した場合、24 時間後には蛍光発光は腫瘍組織のみから検出されていたことから (図 5A)、正常肝組織に滞留する性質は ICG-Gem の性質の変化によるものと考えられる。以上の結果から、ICG-Gem は、ICG のような HCC 特異的滞留性を有しないと判断された。

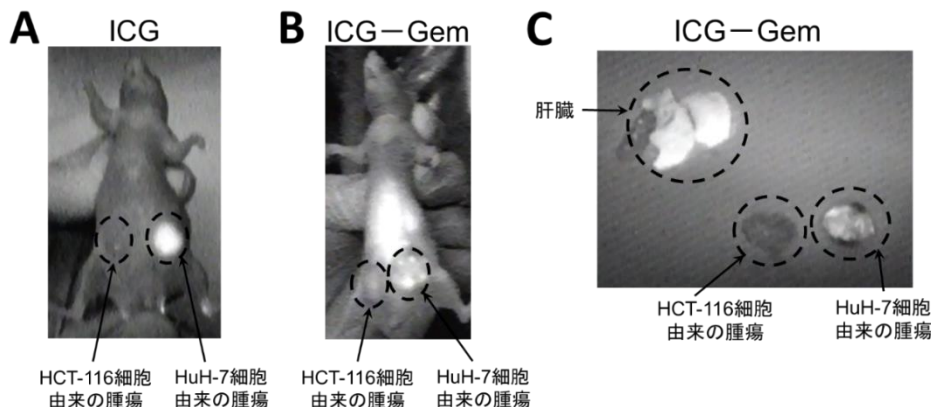


図 5. 皮下移植腫瘍モデルマウスにおける ICG 及び ICG-Gem の組織分布

(A) ICG を静脈投与した 24 時間後のマウス体表の蛍光像。(B) ICG-Gem を静脈投与した 24 時間後のマウス体表の蛍光像。(C) ICG-Gem を静脈投与した 24 時間後のマウスから採取した腫瘍組織及び肝組織。

(4) 肝動脈注入化学療法の薬剤としての治療効果に関する *in vivo* 評価

上述の通り、ICG-Gem は静脈投与すると腫瘍組織だけでなく肝組織にも滞留することが示唆されたことから、肝組織での毒性に起因する肝障害を誘発すると考えられた。従って、ICG-Gem を全身化学療法の薬剤として応用することは困難である。

肝動脈注入化学療法は、肝腫瘍を栄養する動脈である肝動脈から抗癌剤を投与することにより、腫瘍に対する薬剤の送達の特異性を向上させた治療法である。ICG-Gem は腫瘍組織における滞留性は ICG と同様であることから、正常肝組織への薬剤の送達を抑制した治療法である肝動脈注入化学療法への応用が期待された。肝動脈注入化学療法を模擬したマウスモデルはないことから、本研究では皮下移植腫瘍モデルマウスの皮下腫瘍に薬剤を直接注入して治療効果を評価することとした。ICG-Gem あるいは Gem を皮下腫瘍組織に直接注入し、蛍光発光と腫瘍の状態を経時的に観察・評価した。その結果、蛍光発光は腫瘍組織においてのみから検出され、その発光は投与後 8 日においても維持されていた (図 6A)。さらに、ICG-Gem を投与したマウス群の腫瘍の生育が、Gem を投与したマウス群にくらべて有意に抑制された (図 6B)。以上の結果から、ICG-Gem は腫瘍に長期に滞留して治療効果を発揮する肝動脈注入化学療法の薬剤として有用であると示唆された。なお、本研究において、ICG-Gem あるいは Gem の投与によるマウスの顕著な体重減少や行動異常などの現象は確認されなかった。一方、腫瘍を縮小させるまでの治療効果はみとめられなかったことから、今後の研究では投与量や投与条件を検討する必要がある。

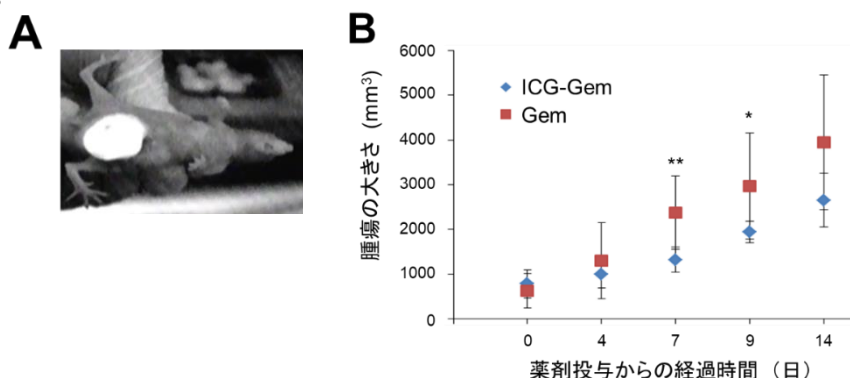


図 6. 薬剤を腫瘍に直接注入したマウスにおける治療効果の評価

(A) ICG-Gem 投与 8 日後の体表蛍光像。(B) ICG-Gem を静脈投与した 24 時間後のマウスから採取した腫瘍組織及び肝組織。

<引用文献>

1. Llovet JM, *et al.* N Engl J Med. 2008;359(4):378-90.
2. Bruix J, *et al.* Lancet Oncol. 2015;16(13):1344-54.
3. Ishizawa T, *et al.* Cancer. 2009;115(11):2491-504.
4. Satou S, *et al.* J Gastroenterol. 2013;48(10):1136-43.
5. Kaneko J, *et al.* J Gastroenterol. 2014;49(1):110-6.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Inagaki Yoshinori, Kokudo Takashi, Kamiya Mako, Uno Shin-nosuke, Sato Masumitsu, Kaneko Junichi, Kokudo Norihiro, Urano Yasuteru, Hasegawa Kiyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 A novel liver-specific fluorescent anti-cancer drug delivery system using indocyanine green	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39269-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shirata Chikara, Kawaguchi Yoshikuni, Kobayashi Kosuke, Kobayashi Yuta, Arita Junichi, Akamatsu Nobuhisa, Kaneko Junichi, Sakamoto Yoshihiro, Kokudo Norihiro, Hasegawa Kiyoshi	4. 巻 118
2. 論文標題 Usefulness of indocyanine green-fluorescence imaging for real-time visualization of pancreas neuroendocrine tumor and cystic neoplasm	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 1012 ~ 1020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jso.25231	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shirata Chikara, Kokudo Takashi, Arita Junichi, Akamatsu Nobuhisa, Kaneko Junichi, Sakamoto Yoshihiro, Kokudo Norihiro, Hasegawa Kiyoshi	4. 巻 49
2. 論文標題 Albumin-Indocyanine Green Evaluation (ALICE) grade combined with portal hypertension to predict post hepatectomy liver failure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 942-949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13327	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kaneko Junichi, Kokudo Takashi, Inagaki Yoshinori, Hasegawa Kiyoshi	4. 巻 3
2. 論文標題 Innovative treatment for hepatocellular carcinoma (HCC)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Translational Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 78 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tgh.2018.10.04	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shirata C, Kaneko J, Inagaki Y, Kokudo T, Sato M, Kiritani S, Akamatsu N, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N.	4. 巻 7
2. 論文標題 Near-infrared photothermal/photodynamic therapy with indocyanine green induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through oxidative stress.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 13958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-14401-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Y, Kawaguchi Y, Kobayashi K, Mori K, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N.	4. 巻 116
2. 論文標題 Portal vein territory identification using indocyanine green fluorescence imaging: Technical details and short-term outcomes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 921-931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jso.24752	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 谷本芽弘理、國土貴嗣、有田淳一、稲垣善則、赤松延久、金子順一、阪本良弘、長谷川潔
2. 発表標題 ICG不耐症を疑う症例におけるOATP1B3の発現解析
3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanimoto M, Kokudo T, Arita J, Inagaki Y, Akamatsu N, Kaneko J, Sakamoto Y, Hasegawa K
2. 発表標題 Expression of OATP1B3 in Cases with Indocyanine Green Excretory Defect
3. 学会等名 13th IHPBA World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanimoto M, Kokudo T, Arita J, Inagaki Y, Akamatsu N, Kaneko J, Sakamoto Y, Hasegawa K
2. 発表標題 Low Expression of OATP1B3 Causes Delay in Indocyanine Green Clearance
3. 学会等名 APASL (the Asian Pacific Association for the Study of the Liver) Single Topic Conference on HCC: Strategy in the New Era (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hasegawa K
2. 発表標題 Clearance / Retention / Metabolism tests including ICG
3. 学会等名 13th IHPBA World Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國土貴嗣、谷本芽弘理、白田力、有田淳一、金子順一、赤松延久、阪本良弘、長谷川潔
2. 発表標題 ICGを中心とした肝細胞癌の新規術前肝機能評価指標の開発
3. 学会等名 第54回日本肝癌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 早阪誠、金子順一、白田力、稲垣善則、國土貴嗣、有田淳一、赤松延久、阪本良弘、長谷川潔
2. 発表標題 肝細胞癌に対する新規治療としてのIndocyanine greenを用いた光線力学療法的作用メカニズムの検討
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Hasegawa K
2 . 発表標題 Surgical resection for HCC with macroscopic vascular invasion
3 . 学会等名 IASGO 2017 (27th World Congress of the International Association of Surgeons) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Kokudo T, Shirata C, Miyazaki Y, Amikura K, Yamaguchi T, Arita J, Kaneko J, Akamatsu N, Sakamoto Y, Takahashi A, Sakamoto H, Kokudo N, Hasegawa K
2 . 発表標題 Assessment of preoperative liver function in patients with hepatocellular carcinoma - The ALICE Grade
3 . 学会等名 IASGO 2017 (27th World Congress of the International Association of Surgeons) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Hasegawa K, Kawaguchi Y, Yamashita S, Kokudo T, Togashi J, Arita J, Kaneko J, Akamatsu N, Sakamoto Y, Kokudo N.
2 . 発表標題 ICG-guided hepatectomy
3 . 学会等名 11th International Minimal Invasive Surgery Symposium and 7th CME Course of IASGO (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Hasegawa K
2 . 発表標題 Intraoperative use ICG in liver surgery
3 . 学会等名 APDW2017 (Asian Pacific Digestive Week) (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Hasegawa K
2. 発表標題 ICG Navigation in HPB Surgery
3. 学会等名 IHPBA India 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	國土 典宏 (KOKUDO Norihiro) (00205361)	国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・理事長 (82610)	
研究分担者	浦野 泰照 (URANO Yasuteru) (20292956)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授 (12601)	
研究分担者	稲垣 善則 (INAGAKI Yoshinori) (40733390)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	