

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07768

研究課題名(和文)非侵襲的リアルタイムイメージングによる腫瘍内細胞死の動態解析と放射線治療への応用

研究課題名(英文)Real-time and non-invasive imaging of tumor cell death and its application to radiation treatment

研究代表者

鍵谷 豪 (Kagiya, Go)

北里大学・医療衛生学部・准教授

研究者番号：30524243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：細胞死の一つであるネクローシス(Nec)は、がん治療に対する腫瘍の反応として引き起こされる。我々は腫瘍内で誘発されるNecをリアルタイムに可視化するシステムは、がん治療への応用に有用な手段となると考え、そのシステム構築を試みた。システムは2分割にしたルシフェラーゼ(Luc)を発現する2種類の細胞で構成される。Necの特徴である細胞膜破壊により、細胞内容物と共に放出されたLuc断片は細胞外で再構成し、Necを発光として検出する。このシステムはin vitroでのNecのイメージングを、また物理的破壊および化学的破壊により腫瘍内で誘発されるNecの低侵襲リアルタイムイメージングを可能にした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍内で誘発される細胞死(アポトーシス、ネクローシス)を低侵襲かつリアルタイムに可視化するシステムは、腫瘍内細胞死の動態解析を簡便にし、放射線治療条件の最適化および抗がん剤を併用した放射線化学療法の開発等、治療への応用に有用な手段となる。これまで我々は、放射線や抗がん剤治療に対し抵抗性である腫瘍内低酸素細胞のアポトーシスを可視化するシステム構築に成功している。本研究課題では、もう一つの細胞死、ネクローシスを可視化するシステム構築を目的とした。その結果、腫瘍内で誘発されるネクローシスの低侵襲かつリアルタイム可視化に成功した。今後は構築した細胞死可視化システムを用い、がん治療への還元を目指す。

研究成果の概要(英文)：Necrosis, a form of cell death, not only occurs with the development of various diseases but also with a tumor tissue response to cancer treatment. Therefore, pursuing the progress for cancer therapy through induction of necrosis may be one of the most effective approaches for cancer eradication. We herein describe the development of a real-time imaging system to visualize intratumoral necrosis. The system is composed of two types of cells expressing either one of two necrosis imaging reporters that consist of two split-luciferase fragments. When necrosis occurs in a tumor composed of both of the cells, the two types of leaked reporters can reconstitute the enzymatic activity as a result of protein trans-splicing, and thereby emit bioluminescence. This system allowed in vitro imaging of necrosis. We further confirmed real-time imaging of intratumoral necrosis caused by physical or chemical tissue disruption, validating its application in in vivo necrosis imaging.

研究分野：放射線生物学

キーワード：細胞死 ネクローシス プロテインスプライシング リアルタイムイメージング 放射線治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん幹細胞は、正常組織内に存在する幹細胞同様に、自己複製能と多分化能を併せもつ未分化な腫瘍細胞である。がん幹細胞は、細胞分裂頻度が低く、DNA修復能力は高いため、DNAを標的とする放射線や抗がん剤治療に対し抵抗性を示す。また、放射線は酸素分圧の高い組織ほど酸素効果による高い殺細胞効果を示すが、がん幹細胞は正常組織と比較し酸素分圧の低い腫瘍内の低酸素領域に存在するため、放射線治療に対し、より抵抗性を示す。このため、がん幹細胞は治療後に残存する可能性が高く、がん転移と再発の原因として問題視されている。このような背景下、我々は腫瘍内低酸素領域で引き起こされる細胞死を低侵襲リアルタイムに可視化するシステムは、がん幹細胞を標的とした放射線治療条件の最適化および抗がん剤を併用した放射線化学療法の開発等、治療への応用に有用な手段となると考え、細胞死の一つであるアポトーシスに焦点をあてた低酸素細胞アポトーシス可視化システムの構築を試みた。その結果、低酸素環境下でアポトーシスが誘導された場合のみ強く発光する人工ルシフェラーゼシステムの構築に成功し、これを染色体に挿入した低酸素応答型アポトーシス可視化細胞を構築した。また、この可視化細胞をマウスに移植した担がんマウスを作成し、抗がん剤スタウロスポリン (STS) による生体腫瘍内低酸素細胞アポトーシスの低侵襲リアルタイムイメージングに成功した。しかし、放射線治療の臨床において、多くの腫瘍で誘発されるアポトーシスの頻度は p53 の遺伝子型に関わらず数%と低いことが知られている。また、照射後の腫瘍内では、放射線により直接、腫瘍細胞にネクローシスが引き起こされるばかりでなく、放射線による腫瘍血管細胞の障害により引き起こされる血液成分の漏出、つまり酸素・栄養枯渇を介した二次的な腫瘍細胞のネクローシスも引き起こされる。よって、放射線治療による細胞死の多くはネクローシスであり、アポトーシスが主たる細胞死ではないと考えられ、治療条件はネクローシスを指標に決定されるべきである。我々は、放射線照射された腫瘍内で誘発されるネクローシスを可視化することで、分割照射における照射のタイミングや投与線量等の検討、また抗がん剤を併用したネクローシス増強条件の評価が出来るのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、放射線によって誘発される腫瘍内ネクローシスを低侵襲かつリアルタイムに可視化するシステムを構築することである。

3. 研究の方法

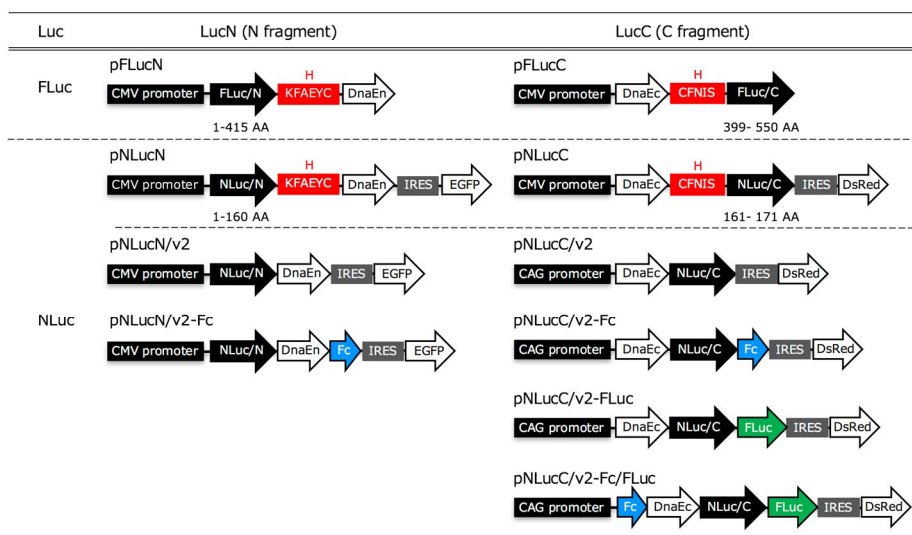


図1 ネクローシス可視化レポーターの構造 FLuc: ホタル由来Luc, NLuc: エビ由来Luc, H: ヒンジ配列 (アミノ酸1文字表記), IRES: 内部リボソーム進入部位, Fc: ヒトIgG1-Fc 領域, DnaEn: DnaEインテインのN末端断片, DnaEc: DnaEインテインのC末端断片

(1) 試薬

in vitro 実験では、ネクローシス誘発剤として界面活性剤である PLB (Passive Lysis Buffer, プロメガ社) 及び NP-40 (Nonidet P40 Substitute, シグマ社) を使用した。担がんマウスを用いた *in vivo* 実験では哺乳動物の組織を溶解しタンパク質抽出を可能にする CellLytic MT Lysis Reagent (Sigma-Aldrich) をネクローシス誘発剤として使用した。フローサイトメトリーによるネクローシス細胞の検出には、細胞死解析キット (Apoptotic/Necrotic/Healthy Cells Detection Kit: PromoKine) を使用した。

(2) 使用した細胞

細胞には、Chang 細胞 (ヒト子宮頸部がん由来細胞 HeLa の一亜株) を使用した。これら細胞株は、10% 牛胎児血清を含む RPMI 1640 培養液にて 37 °C, 5% CO₂ 環境下で培養をおこなった。

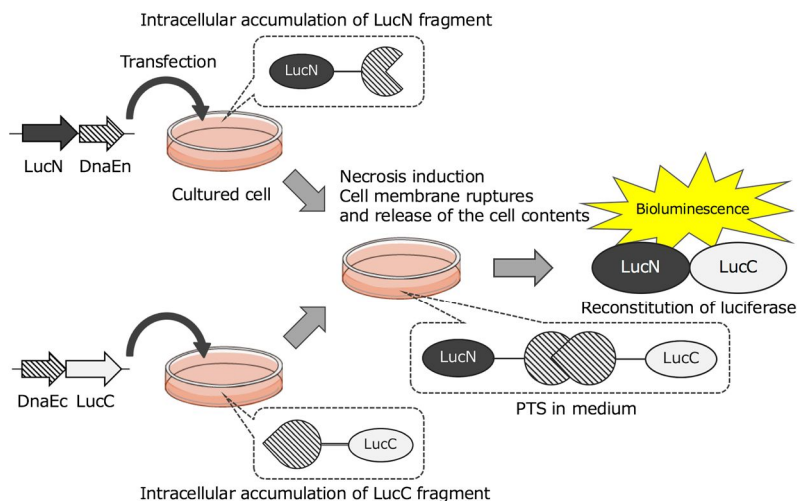


図2 プロテインスプライシングを応用したネクローシスの可視化原理 LucN: LucのN末端断片, LucC: LucのC末端断片, DnaEn: DnaEインテインのN末端断片, DnaEc: DnaEインテインのC末端断片

FLuc, NLucC/v2-Fc/FLuc)を遠心分離にて回収後,界面活性剤(PBS又は0.1%NP-40)又は超音波破碎(ULTRA SONIC PROCESSOR VP-5T,出力25,TAITEC)によりネクローシスを誘発した。その後,プロテインスプライシングを促すため室温で10分間静置し,発光測定をおこなった。FLuc発光測定では,発光基質としてD-ルシフェリン(プロメガ社)を,NLucの発光測定ではフリマジン(プロメガ社)を用いた。細胞内容抽出物と発光基質を混合後,ルミノメーターを用い発光量を測定した。高感度EMCCDカメラであるiXon3 EMCCDカメラ(ANDOR社)を用いネクローシス可視化像を取得した。

(5) 腫瘍内で誘発されるネクローシスのリアルタイムイメージング

ネクローシス誘発時,高い発光値を示したネクローシス可視化レポーターNLucN/v2とNLucC/v2-Fcを発現する細胞を1対5の細胞比で混合し,ヌードマウス(BALB/cA Jc1-nu/nuメス,5~6週齢,日本クレア)の背部皮下に移植し担がんマウスを作製した。ネクローシスイメージング実験には,移植後2~3週間経過し腫瘍サイズが10~12mmに成長した腫瘍を使用した。これら担がんマウスを用いた実験は,北里大学医療衛生学部動物実験委員会の承認を得て実施した(動物実験承認番号:衛・研18-07-2,衛・研18-50)。腫瘍成長に伴い腫瘍内に形成されるネクローシス可視化実験では,リン酸緩衝液(PBS)で50倍に希釈したフリマジンを腫瘍に直接投与し可視化像を取得した。物理的破壊により誘発されるネクローシスの可視化実験では,注射針によって腫瘍を破壊後,フリマジンを腫瘍へ直接投与した。化学的破壊により誘発されるネクローシスの可視化実験では,組織タンパク質抽出試薬Cellytic MT Lysis Reagentを腫瘍へ注入後,フリマジンも同様に腫瘍へ注入し可視化像を取得した。ネクローシス可視化像は,高感度EMCCDカメラであるiXon3 EMCCDカメラ(ANDOR社)を用いた。また,腫瘍からの発光シグナル強度の検出には,ANDOR SOLIS for Imaging:X-9176をアプリケーションとして使用し,腫瘍からの発光部位にROIを設定しトータルカウント値を発光シグナル強度とした。

4. 研究成果

(1) *in vitro*でのネクローシス可視化レポーターの機能評価

ネクローシスはアポトーシスと異なり細胞内容物の放出を特徴とする。つまり,2断片化したLucのN末端断片を発現する細胞とC末端断片を発現する細胞がネクローシスを起こした場合,細胞膜破壊によりそれぞれの断片を含む内容物が放出され,プロテインスプライシングにより細胞外でLucが再構成される。そこに基質であるルシフェリンを添加することで発光反応が起こり,ネクローシスのイメージングを可能にすると考えられる(図2)。この方法が*in vitro*実験系において実際に機能するか評価するため,我々は2断片化したLucにインテインを結合したネクローシス可視化レポーターを構築した(図1)。ホタル由来LucのNまたはC末端断片を発現するプラスミド(pFLucN and pFLucC)には,効率的なプロテインスプライシングのため,Lucの2断片配列とインテインDnaEnとの間にヒンジ配列を挿入した。ホタルLucと比較し,高い発光値と熱安定性を有するエビ由来Lucも同様に2断片化し,ヒンジ配列を挿入したプラスミドpNLucN and pNLucC,及びヒンジ配列を持たないプラスミドpNLucN/v2 and pNLucC/v2を構築した。これらプラスミドをChang細胞に一過性に遺伝子導入し界面活性剤PLBを用いネクローシスを誘発した。ホタル由来LucのNまたはC末端断片をコードするプラスミドのみを遺伝子導入した細胞からの細胞抽出液にD-ルシフェリンを添加した場合,その発光値はバックグラウンドと同等であり,発光は観察されなかった。しかし2つの細胞抽出液を等量に混合した場合,バックグラウンドと比較し25倍と明らかな発光値の上昇が認められた。特にヒンジ配列を持たないエビ由来Lucの2断片であるNLucN/v2とNLucC/v2を混合した場合,その発光値はホタル由来であるFLucの2断片を混合した場合と比較し約5倍の上昇を認めた。このことからネクロー

(3) プラスミドの構築

構築したネクローシス可視化レポーターの遺伝子構造を図1に示した。ルシフェラーゼ(Luc)には,ホタル由来Luc(FLuc)とエビ由来Luc(NLuc)を用いた。

(4) *in vitro*における発光測定とネクローシスのリアルタイムイメージング

2分割にしたLucのNまたはC末端断片,およびそれに分解抑制配列を付加したLuc断片を発現する細胞(FLucN, FLucC, NLucN, NLucC, NLucN/v2, NLucN/v2-Fc, NLucC/v2, NLucC/v2-Fc, NLucC/v2-

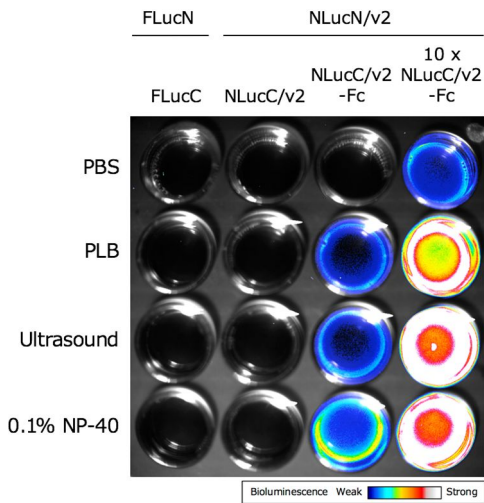


図3 *in vitro*でのネクロシスのリアルタイムイメージング PLB, 超音波, 0.1%NP-40で細胞を処理後(コントロールとしてPBS), D-ルシフェリン又はフリマジンを混合し, EMCCDカメラを用いて撮影をおこなった。

腫瘍内で長時間かつ散発的にネクロシスが誘発される条件下では, 細胞外に流出した 2 断片化 Luc が再構成前に細胞内外由来のプロテアーゼ等により分解され, 発光値の低下に至ると予測される。このような条件下においてもネクロシスを検出できるように, 我々は高発光型のネクロシス可視化レポーターの構築を試みた。エビ由来 NLuc は 171 アミノ酸残基で構成される。我々は, NLuc を 160 アミノ酸残基からなる N 末端断片と 11 アミノ酸残基からなる C 末端断片に分割し, これら Luc 断片にタンパク安定化に關与する配列を付加することで, 2 断片の分解を抑制した第 2 世代のネクロシス可視化システム構築を目指した。N 末端 Luc 断片に関しては, タンパク質の安定化に關与する免疫グロブリンの Fc 領域 (IgG-Fc) 配列を NLucN/v2 に付加した NLucN/v2-Fc 断片を新たに構築した。プラスミド NLucN/v2 または NLucN/v2-Fc を遺伝子導入した細胞の抽出液を 37 °C で最大 60 分間処理後, プラスミド NLucC/v2 を遺伝子導入した細胞の抽出液と混合し, その発光量測定を基に N 末端断片の熱安定性を評価した。NLuc-Fc 断片の相対発光値は, その配列を付加していない NLucN 断片と比較し 37 °C 処理 0 分で約 2 倍と高い値を示した。しかし, NLucN/v2 断片と NLucN/v2-Fc の 37 °C, 60 分間処理後の発光値は 37 °C 温度処理なしの値と比較するとそれぞれ約 1/20 倍と約 1/100 倍であり, NLucN/v2-Fc において高い相対発光値曲線の傾きを示した。これらの結果から N 末端断片に関しては, Fc 配列を付加していない NLucN 断片が細胞外で安定であることが示唆された。NLucC 断片に関しては, N 断片と比較し構成するアミノ酸残基が 11 ヶと少ないため, 数アミノ酸残基の分解が発光へ影響を与えられ。このため NLucC 断片に IgG-Fc 配列を付加した NLucC-Fc 断片の他に, 細胞内で比較的安定なホタル由来 Luc を結合した NLucC-FLuc 断片および Fc と FLuc の両方を結合した Fc-LucC-FLuc 断片を構築し, 同様な方法で C 末端断片の熱安定性を評価した。分解抑制配列を付加したすべて 3 つの NLucC 断片の発光値は, 付加配列のない NLucC 断片と比較し高い発光値を示した。特に 37 °C 処理 0 分における NLucC/v2 と比較して約 100 倍と最も高い発光値を示した NLucC-Fc に関しては, 相対発光値曲線の傾きは NLucC-FLuc Fc-LucC-FLuc と比較し小さく, 熱処理 60 分後においても高い発光値が確認された。この結果から, NLucC-Fc 断片が最も熱安定性に優れた C 断片であることが判明した。

次に我々は, N 末端と C 末端を発現する細胞の混合比を変化させることで, ネクロシス誘発による発光値が高くなるのではと予測し, 最も高い発光値を有する NLucN 断片と NLucC-FLuc 断片を発現する細胞の組合せを用い, その混合比の最適化をおこなった。その結果, C 末端断片の数が増加するほど発光値は高くなったが, NLucN/v2 と NLucC/v2-Fc の混合比が 1 対 10 になったところで発光量は飽和した。発光像についても同様な結果が得られた。この結果から, NLucN/v2 対 NLucC/v2-Fc 比が 1 対 10 の比で最大発光量に達することが明らかになった。

最後に, N 末端断片と C 末端断片でそれぞれ最も高い熱安定性を示した NLucN/v2 と NLucC/v2-Fc を細胞比 1 対 10 で混合した発光値のタイムコースを評価した。ホタル Luc 由来である FLucN と FLucC の組合せとエビ Luc 由来である NLucN/v2 と NLucC/v2 の組合せによる発光値は, 37 °C で処理直後から急激に減衰し, 熱処理 60 分後には約 1/10 以下にまで低下した。これに対して, NLucN/v2 と改良された NLucC/v2-Fc を 1 対 10 の細胞比で混合した発光値の減衰率は 37 °C, 60 分後において約 50%と小さく, また, 60 分後の発光値はホタル由来のネクロシス可視化レポーターと比較し, 約 50000 倍以上の高い発光値を示した。改良されたネクロシス可視化レポーターは, 再構成前に 37 °C 環境下にて長時間細胞外に暴露されても高い発光量を有することが確認された。

(3) *in vitro*におけるネクロシスのリアルタイムイメージング

これまで実験に使用してきた PLB が実際にネクロシス可視化レポーターを発現する細胞にネクロシスを誘発するのを確認するため, フローサイトメトリーを用いネクロシス誘発

シスにより細胞外に流出した 2 断片 Luc はプロテインプライシングを介し再構成が可能であると考えられた。生体腫瘍内で誘発されるネクロシスを可視化するためには, マウス体温においても Luc 活性が急速に失活しにくく, 高い発光活性を持続する Luc が望まれる。このため, 我々は NLucN/v2 または NLucC/v2 を発現する安定細胞株の組合せと FLucN and FLucC を発現する安定細胞株の組合せを用い, プロテインプライシングを介した再構成後の Luc の 37 °C での熱安定性を評価した。再構成後 FLuc の相対発光値は, 混ぜた直後に最大値を示し, 30 分後には約 1/10 と急速に減少した。これに対し, 再構成後 NLuc の相対発光値は再構成後の FLuc と比較し約 100 倍の発光値を示し, またその発光値は 37 °C で 3 時間後においても減衰は認められなかった。これらの結果から, 我々は再構成後, 高い発光値を有する NLuc2 断片をネクロシス可視化レポーターとして用いることにした。

(2) 高発光型ネクロシス可視化レポーターへの改良

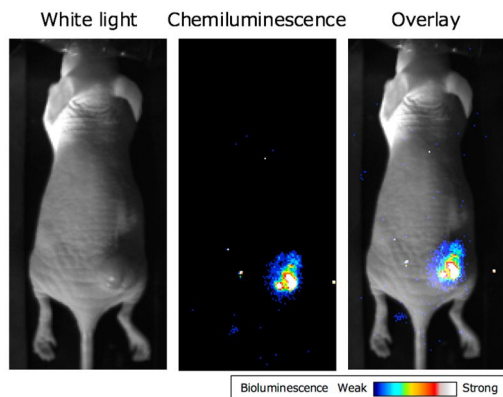


図4 腫瘍内ネクロシスのリアルタイムイメージング
腫瘍へフリマジン注入後、EMCCDカメラにより撮影をおこなった。

胞外への細胞内容物の流出がおこれば、緑色または赤色に発している細胞数は少なくなり蛍光値の強度は低下すると予測される。PLB 添加前後の細胞を蛍光顕微鏡により観察した結果、PLB 添加後の細胞では、3分、5分と PLB 処理時間の経過とともに蛍光が消失していることが確認された。上記2つの実験から、PLB はネクロシスを誘発し、2断片 Luc が細胞外へ放出されていることが確認された。これら構築したネクロシス可視化レポーターが、*in vitro* で誘発されるネクロシスを実際に可視化出来るのか評価するため、界面活性剤 PLB と 0.1%NP-40 または超音波によりネクロシスを誘発し CCD カメラを用いイメージングを試みた。PLB, 0.1%NP-40, 超音波のいずれのネクロシス誘発刺激においても、NLucN/v2 と NLucC/v2-Fc を 1対10の細胞比で混合した組合せにおいて最も高い発光値を示し、ネクロシスのイメージングに成功した(図3)

(4) 腫瘍内で誘発されるネクロシスのリアルタイムイメージング

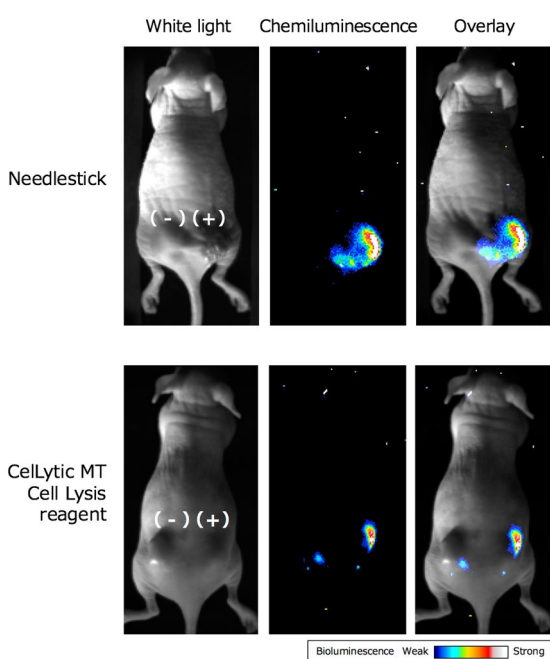


図5 物理的又は化学的破壊によって誘発される腫瘍内
ネクロシスのリアルタイムイメージング
(+): 刺激あり, (-): 刺激なし

破壊によるネクロシスの誘発には、それぞれ針刺し、または組織溶解試薬 (Cellytic MT Cell Lysis 試薬) を用いた。物理的破壊である針刺しをおこなった腫瘍、または化学的破壊である組織溶解試薬を注入した腫瘍からの発光値は、未処理の腫瘍と比較し 3.3 と 4.6 倍にそれぞれ有意に上昇した。本研究において、我々の構築した 2断片 Luc を使用したネクロシス可視化レポーターは生体腫瘍に対しても有効であり、腫瘍内ネクロシスの低侵襲リアルタイムイメージングに成功した(図5)。

の判定を行った。PLB 添加後の試料においてエチジウムホモダイマー (EthD-III) 又は EthD-III と FITC-AnnexinV との両方に染色されている細胞の割合が PLB 添加前と比較して約 16 倍増加したことから、PLB によりネクロシスは誘発されることが確認された。

次に、2断片フラグメントである NLucN/v2 と NLucC/v2-Fc が、ネクロシスによる細胞膜破砕により細胞外へ流出しているか確認するため、蛍光タンパクを発現している安定発現株を用いネクロシスによる細胞内容物の細胞外流出を評価した。プラスミド NLucN/v2 と NLucC/v2-Fc の IRES 配列下流には、EGFP と DsRed がそれぞれ挿入されているため(図1)、NLucN/v2 と NLucC/v2-Fc を発現している安定発現株は蛍光顕微鏡下で緑色または赤色蛍光を発する。一旦、細胞膜破綻による細胞

固形腫瘍には細胞増殖と血管新生の不均衡に起因するネクロシス領域が形成される。実際に腫瘍内にネクロシス領域が存在するのか確認するため、ネクロシス可視化レポーター NLucN/v2 と NLucC/v2-Fc を発現する安定細胞株を 1対10の細胞比で移植したマウスから腫瘍を切り出し、HE 染色した組織切片を作成した。その結果、組織切片内に細胞微細構造の消失と細胞断片を伴うネクロシス領域の形成が確認され、移植腫瘍内でネクロシスが腫瘍成長にともない形成されることが確認された。次に我々は、腫瘍内で形成されるネクロシスを実際に可視化出来るのか評価するため、構築したネクロシス可視化レポーターを上記細胞比で混合し移植した担がんマウスを用い、*in vivo* イメージングを試みた。発光基質であるフリマジンを経口又は腹腔内に投与した場合、移植腫瘍からの発光は認められなかった。しかし、フリマジンを直接、腫瘍へ注入した場合、腫瘍から強い発光を取得し、腫瘍成長に伴い形成されるネクロシスの可視化に成功した(図4)。最後に物理的または化学的破壊により腫瘍内で誘発されるネクロシスの可視化を試みた。物理学的破壊または化学的

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 G. Kagiya, A. Sato, R. Ogawa, M. Hatashita, M. Kato, M. Kubo, F. Kojima, F. Kawakami, Y. Nishimura, N. Abe and F. Hyodo	4. 巻 20
2. 論文標題 Real-time visualization of intratumoral necrosis using split-luciferase reconstitution by protein trans-splicing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol. Ther. Oncolytics	6. 最初と最後の頁 48-58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.omto.2020.12.001	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9件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 A. Sato, M. Kato, R. Ogawa, M. Hatashita, F. Hyodo, M. Kubo and G. Kagiya
2. 発表標題 Development of a non-invasive real time imaging system for hypoxic cell apoptosis
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤彩花、加藤真奈、小川良平、畑下昌範、兵藤文紀、久保 誠、鍵谷 豪
2. 発表標題 低酸素細胞アポトーシス可視化システムの開発
3. 学会等名 第32回北里大学バイオサイエンスフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鍵谷 豪、佐藤彩花、加藤真奈、兵藤文紀、畑下昌範、久保 誠、小川良平
2. 発表標題 ネクローシス可視化システムの開発
3. 学会等名 第25回癌治療増感研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤彩花、加藤真奈、小川良平、兵藤文紀、畑下昌範、久保 誠、鍵谷 豪
2. 発表標題 低酸素細胞アポトーシス可視化システムの開発
3. 学会等名 第25回癌治療増感研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鍵谷 豪、佐藤彩花、加藤真奈、小川良平、田中良和、畑下昌範
2. 発表標題 エビ由来ルシフェラーゼを用いたネクローシス可視化システムの改良
3. 学会等名 日本放射線影響学会第61回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤彩花、加藤真奈、小川良平、畑下昌範、田中良和、鍵谷 豪
2. 発表標題 エビ由来ルシフェラーゼを用いたネクローシス可視化システムの改良
3. 学会等名 第31回北里大学バイオサイエンスフォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤彩花、加藤真奈、小川良平、畑下昌範、田中良和、鍵谷 豪
2. 発表標題 エビ由来ルシフェラーゼを用いたネクローシス可視化システムの改良
3. 学会等名 第56回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山岸正太郎、山浦貴久、板倉誠、松沢英世、鍵谷 豪、川上文貴、丸山弘子、内山洋介
2. 発表標題 10-アリアル置換9-アミノアントラセンの合成とがん細胞イメージングへの応用
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内山洋介、山岸正太郎、松沢英世、川上文貴、内山孝司、鍵谷 豪、丸山弘子、板倉 誠
2. 発表標題 9AAによるがん診断のための新規染色法の開発
3. 学会等名 第2回ファーマラボ
4. 発表年 2020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	小川 良平 (Ogawa Ryohei) (60334736)	富山大学・学術研究部医学系・准教授 (13201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------