

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07776

研究課題名(和文) 癌細胞インテグリン、血管新生及び低酸素環境を同時標的とした内照射治療戦略の創造

研究課題名(英文) Development of a novel targeted internal radiotherapy strategy by co-targeting of cancer cell integrin, angiogenesis, and hypoxic environment

研究代表者

金 朝暉 (Jin, Zhao-Hui)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部・主任研究員

研究者番号：70324150

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、がん細胞インテグリン、血管新生及び低酸素環境を同時に標的とする放射線内照射治療戦略の開発に関する一連の検討を行った。担癌マウスを用い、がん細胞 V<sub>3</sub>インテグリンと血管新生を標的とする<sup>64</sup>Cu-RaftRGDと低酸素環境を標的とする<sup>64</sup>Cu-ATSMが腫瘍組織において異なるが相補的に分布し、2剤を併用することにより抗腫瘍効果を高めることを確認した。また、蛍光色素や<sup>64</sup>Cu標識RaftRGDと汎用低酸素マーカーピモニダゾールの相補的な腫瘍内分布が様々な腫瘍モデルで実証され、V<sub>3</sub>インテグリンと低酸素環境を同時に標的とする内照射治療コンセプトの基本根拠が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍組織内の不均一性は、がんの治療抵抗性の根本的な原因であると認識されつつある。標的放射線内照射療法の治療効果を高めるために、投与線量の増加や化学療法などの他の治療法との併用が一般的に行われている。本研究課題は、腫瘍内分布が異なるが相補的な2つの放射性治療薬剤を用いた併用治療戦略において、腫瘍組織における細胞致死的な放射能の分布を改善することで治療効果が向上することを明確に示した世界初の研究である。本研究の成果は、難治性がんに対する腫瘍内不均一性を克服する新たな治療戦略の開発に役立つものであり、副作用の少ないより有効ながん治療法の開発に大きな社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this research, a series of studies were conducted on the development of a novel targeted radionuclide therapy (TRT) strategy that simultaneously targets cancer cell integrins, angiogenesis, and the hypoxic environment. Using human tumor xenograft models, we confirmed that the intratumoral distributions (ITDs) of <sup>64</sup>Cu-RaftRGD, a  $\beta$ -particle emitting therapeutic agent targeting V<sub>3</sub> integrins overexpressed on both cancer cells and angiogenic endothelial cells, and <sup>64</sup>Cu-ATSM, a  $\beta$ -particle emitting therapeutic agent targeting hypoxia, were discordant but spatially complementary, and that the combination of the two drugs improved the therapeutic efficacy even though the total radioactivity uptake was lower. The complementary ITDs of fluorescent dye Cy5.5 or <sup>64</sup>Cu-labeled RaftRGD and the representative hypoxia probe pimonidazole were demonstrated in various tumor models, providing the basic rationale for the combination TRT concept that simultaneously targets integrins and hypoxia.

研究分野：核医学・分子イメージング

キーワード：がん不均一性 標的アイソトープ治療 インテグリン 血管新生 低酸素環境 低pH 放射性医薬品 同時標的

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) がんの標的放射線内照射療法 (以下、標的 RI 内用療法) とは、治療用放射性同位元素を組み込んだ薬剤を全身投与し、標的の悪性腫瘍に対して腫瘍内に集積した放射能によって治療効果をもたらす治療法である。

(2) 近年、腫瘍内の分子標的の発現レベルや血管新生、低酸素状態などの微小環境の不均一性が多く報告され、治療抵抗性などの多様な現象に関連していることが認識されている [1]。また、腫瘍内不均一性のがんの治療抵抗性の根本的な原因であることが認識されつつある [1, 2]。腫瘍内不均一性は、標的 RI 内用療法薬の腫瘍内分布の不均一性にも直接関係することになる。

(3) 標的 RI 内用療法の治療効果を高めるためには、一般的に RI 投与量や投与回数を増やすか、化学療法など他の治療法と併用することが考えられているが、致死量の放射能が腫瘍全体に不均一に分布するという問題を解決することはできない。

(4) Cu-64 標識 cyclam-RAFT-c(-RGDFK-)<sub>4</sub> ペプチド (<sup>64</sup>Cu-RaftRGD) は、 $\alpha V \beta 3$  インテグリンを標的とする  $\beta$  線放出核種で標識された 4 量体環状 Arg-Gly-Asp (cRGD) ペプチドベースの放射性医薬品である [3]。一方、Cu-64 標識ジアセチルピス (N4-メチルチオセミカルバゾン、<sup>64</sup>Cu-ATSM) は腫瘍内低酸素環境を標的とする低分子放射性医薬品である [4]。<sup>64</sup>Cu-RaftRGD と <sup>64</sup>Cu-ATSM は、標的 RI 内用療法薬剤として有用であることがすでに報告されている [5, 6]。

(5) 本研究は、腫瘍内の局在が異なる RI 内用療法薬剤を組み合わせることで、腫瘍内の放射能分布を均一化し、抗腫瘍効果を高めることができるという考えに基づき、新規 RI 内用療法戦略を構築することであった。そこで、本研究では、がん細胞  $\alpha V \beta 3$  インテグリン、血管新生、低酸素環境を同時に標的とした RI 内用療法薬剤の組み合わせるによる効果を検討した。

### 2. 研究の目的

本研究では、腫瘍内の局在が異なる RI 内用療法薬剤を組み合わせることで、腫瘍内の放射能分布が均一になることにより抗腫瘍効果を高めることができるという発想から、がん細胞インテグリン、血管新生、低酸素環境を同時標的とした新規内照射治療戦略の創造を目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 併用療法のプルーフ・オブ・コンセプト (Proof of Concept, POC) の実証:

$\alpha V \beta 3$  インテグリン陽性細胞のヒトグリオーマ細胞 U87MG 株を BALB/c ノードマウスに皮下移植し、動物腫瘍モデルを作製した。キレート剤 cyclam を導入した RaftRGD および ATSM の Cu-64 放射性標識は、我々の確立した方法に従って実施した。<sup>64</sup>Cu-RaftRGD と <sup>64</sup>Cu-ATSM の混和液を高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC) により分析し、これら 2 つの薬剤の同時投与が可能であることを確認した。腫瘍内における放射能の分布、取り込み量、治療効果などについて検討した。

① <sup>64</sup>Cu-RaftRGD と <sup>64</sup>Cu-ATSM の腫瘍内空間的分布とその関係の検討:

U87MG 腫瘍モデルマウスに対し、<sup>64</sup>Cu-RaftRGD と蛍光色素 Cy5.5 で標識した RaftRGD (Cy5.5-RaftRGD) の組み合わせ、または <sup>64</sup>Cu-ATSM と Cy5.5-RaftRGD の組み合わせを尾静脈より注射した。プローブが特異的に分布するのを待った後 (通常、投与後 3 時間)、マウスを安楽死させ、腫瘍を摘出して凍結し、凍結切片を作製した。オートラジオグラフィー、蛍光顕微鏡検査、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色は、同じ腫瘍凍結切片で順番に行った。

② 体内動態及び取り込み量の検討:

U87MG モデルマウスの腫瘍径がおおよそ 8-10 mm に達した時点で、0.74 MBq <sup>64</sup>Cu-RaftRGD 単独、0.74 MBq <sup>64</sup>Cu-ATSM 単独、または 0.37 MBq <sup>64</sup>Cu-RaftRGD と 0.37 MBq <sup>64</sup>Cu-ATSM の組み合わせを尾静脈よりマウスに注射した。3 時間後および 24 時間後に各グループ 5 匹ずつのマウスを安楽死させ、主要臓器および腫瘍を摘出して重さを測定し、取り込んだ標識薬剤の放射活性をガンマカウンターを用いて測定した。このデータをもとに、腫瘍の吸収線量及び正常組織への被ばく線量を推定した。

③ 併用療法の治療効果の検証:

U87MG モデルマウスの腫瘍サイズがおおよそ 100 mm<sup>3</sup> に達した時点で、各グループ 5-6 匹ずつのマウスに、vehicle 溶液 (コントロール)、37 MBq <sup>64</sup>Cu-RaftRGD 単独、37 MBq <sup>64</sup>Cu-ATSM 単独、または 18.5 MBq <sup>64</sup>Cu-RaftRGD と 18.5 MBq <sup>64</sup>Cu-ATSM の組み合わせを尾静脈より投与した。体重と腫瘍の大きさを週 2-3 回測定した。マウスの生存期間も記録した。

④ 病理解析:

上記の治療実験を、各グループ 3-4 匹ずつのマウスで繰り返した。投与後 24 時間および 72 時

間に、マウスを安楽死させ、腫瘍を摘出して凍結し、凍結切片を作製した。治療後の腫瘍の増殖能 (Ki-67 陽性細胞の割合) を Ki-67 染色により組織レベルで検討した。

(2)  $\alpha V\beta 3$  インテグリンを標的とする RaftRGD と低酸素マーカーとして汎用されているピモニダゾールの腫瘍内分布の空間的関係の検討：

$\alpha V\beta 3$  インテグリン陽性細胞のヒト卵巣癌細胞株 OVCAR-3 および IGR-OV1、上記 U87MG 細胞、または  $\alpha V\beta 3$  インテグリン陰性細胞のヒト肝癌細胞株 HuH-7 (血管新生標的に使用) を BALB/c ノードマウスに皮下移植して皮下腫瘍モデルを作製した。また、OVCAR-3 細胞または IGR-OV1 細胞を BALB/c ノードマウスに腹腔内移植し、腹膜播種転移モデルを作製した。これらの種々の腫瘍モデルマウスに、Cy5.5-RaftRGD と  $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD、または Cy5.5-RaftRGD とピモニダゾールの組み合わせを尾静脈よりまたは腹腔内投与した。プローブが特異的に分布するのを待った後 (通常、投与後 2-3 時間)、マウスを安楽死させ、腫瘍を摘出して凍結し、凍結切片を作製した。オートラジオグラフィ、蛍光顕微鏡検査、ピモニダゾールの免疫染色を同じ腫瘍凍結切片で順番に行った。

(3) pHILIP、cRGD ペプチドと低酸素領域の腫瘍内分布の空間的関係の検討：

低 pH 標的薬剤 pHILIP ペプチドの腫瘍内分布は、低酸素標的薬剤と同様に  $\alpha V\beta 3$  インテグリン標的薬剤 Cy5.5-RaftRGD と相補的ではないかとの考えを検証するために、U87MG および IGR-OV1 の皮下腫瘍モデルマウスを用いて、pHLIP、cRGD ペプチド、低酸素マーカーについて腫瘍内分布の空間的関係を検討した。蛍光色素 IR800 標識 pHILIP は、受託合成で得た。Cy5.5-RaftRGD、IR800-pHLIP、ピモニダゾールを組み合わせる尾静脈より投与した。蛍光顕微鏡検査およびピモニダゾールの免疫染色は、上記の方法で同じ腫瘍凍結切片で行った。

#### 4. 研究成果

(1) 併用療法の POC の実証：

①  $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD と  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM の混合物の HPLC 分析により、両薬剤は少なくとも 1 時間は非常に安定であり、混合後 1 時間以内に明らかな薬物-薬物相互作用なしに 2 つの放射性医薬品を同じ注射液に調製し、同時投与できることが確認された。

②  $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD と  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM の腫瘍内分布の空間的関係の検討：

同じ腫瘍切片で取得した Cy5.5-RaftRGD の蛍光画像と  $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD のオートラジオグラフィを比較すると、蛍光色素標識 RaftRGD と放射性的銅 ( $\text{Cu-64}$ ) 標識 RaftRGD が腫瘍内ではほぼ同じ空間分布を持つことが確認された。したがって、Cy5.5-RaftRGD は  $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD の腫瘍内分布を示すサロゲートとして使用することができる。その後、同じ腫瘍切片で得られた一連の画像、すなわち  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM オートラジオグラフィ、Cy5.5-RaftRGD 蛍光画像、HE 染色組織画像の解析により、腫瘍内における Cy5.5-RaftRGD と  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM の空間分布は異なるが相補的であることが判明した。これらの結果は、 $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD と  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM の併用投与は、それぞれの薬剤を単独で投与するよりも、腫瘍組織内に放射能をより均一に分布させることができることを示唆している。

③  $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD、 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM およびそれらの組み合わせの体内動態と取り込みについて：

担癌マウスに  $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD (0.74 MBq) 単独、 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM (0.74 MBq) 単独、または  $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD (0.37 MBq) と  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM (0.37 MBq) の組み合わせを投与し、投与後 3 時間と 24 時間に生体分布データを取得し解析した。 $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD と  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM の両方 (特に前者) は、血中クリアランスが早く、筋肉への集積 (バックグラウンドレベル) も少なかった。正常組織への放射能集積量では、 $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD は腎臓に最も多く集積し、次いで肝臓、 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM は肝臓に最も多く集積し、次いで腎臓でした。使用した U87MG 腫瘍モデルでは、 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM の腫瘍取り込みレベルは、 $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD のそれよりも高かった。2 つの放射性薬剤は、体内でほぼ同様の分布動態を示した。注射後 3-24 時間で、血液、肝臓、腎臓、筋肉、腫瘍における  $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD の集積は、それぞれ 20、33、29、40、23%減少した。 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM はほぼ同様の結果を示し、それぞれ 20、39、17、14、39%の減少を示した。2 剤を併用投与した場合に得られた腫瘍および臓器への取り込み値は、2 剤の単剤投与値の平均値に非常に近いものでした。投与後 3 時間および 24 時間で腫瘍取り込みは、2 剤併用でそれぞれ  $10.7 \pm 1.1\% \text{ID/g}$  および  $7.0 \pm 1.2\% \text{ID/g}$  であり、 $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD の  $6.7 \pm 0.64\% \text{ID/g}$  および  $5.2 \pm 0.2\% \text{ID/g}$  に対して、それぞれ 1.6 倍、1.4 倍高い値でした。一方、 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM の  $15.5 \pm 2.0\% \text{ID/g}$  および  $9.5 \pm 0.8\% \text{ID/g}$  に比べ、それぞれ 1.4 倍、1.3 倍低い値でした。

④ 併用療法の治療効果の検証：

U87MG 担癌マウスに  $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD (37 MBq) 単独、 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM (37 MBq) 単独、または  $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD (18.5 MBq) と  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM (18.5 MBq) の組み合わせを投与し、投与後の腫瘍サイズおよび体重変化を検討した。同じ総投与放射線量 37 MBq で、 $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD と  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM の併用は、それぞれの単剤療法よりも腫瘍の成長を抑制する効果が高いことが判明した。エンドポイント生存解析でも、コントロール群、 $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD 群、 $^{64}\text{Cu}$ -ATSM 群と比較して、併用群では有意に生存期間が延長されたことが示された。

⑤ 病理解析：

上記の治療実験を繰り返し、Ki-67 染色により腫瘍細胞増殖の変化を組織レベルで評価した。治療後1日目の腫瘍増殖指数 (Ki-67 陽性細胞の割合) は、コントロール群に比べ、すべての治療群で有意に減少した。治療後3日目では、併用療法群のみが引き続き腫瘍増殖指数の有意な減少を示した。

(2)  $\alpha V\beta 3$  インテグリンを標的とする RaftRGD と低酸素マーカーとして汎用されているピモニダゾールの腫瘍内分布の空間的関係の検討：

$\alpha V\beta 3$  インテグリン発現ヒト卵巣癌 OVCAR-3 皮下移植腫瘍モデル、ヒト卵巣癌 IGR-OV1 皮下移植腫瘍モデル、ヒトグリオーマ U87MG 皮下移植腫瘍モデル、 $\alpha V\beta 3$  インテグリンが発現していないヒト肝癌 HuH-7 皮下移植腫瘍モデル、または IGR-OV1 腹膜播種性転移モデルを用いて、RaftRGD とピモニダゾールの腫瘍内空間分布の関係を検討した。その結果、上記5種類の腫瘍モデルにおいて、Cy5.5/ $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD の腫瘍内分布と従来の低酸素マーカーピモニダゾールで免疫染色した低酸素領域は明らかに異なるが空間的に相補的であることが判明した。

(3) pHILIP、cRGD ペプチドと低酸素領域の腫瘍内分布の空間的関係の検討：

IGR-OV1 および U87MG 皮下移植腫瘍モデルを用いて、同一腫瘍切片で得られた Cy5.5-RaftRGD 蛍光画像、IR800-pHLIP 蛍光画像、ピモニダゾールで染色した低酸素領域の免疫蛍光染色画像をマルチプレックスイメージングで解析した。その結果、両腫瘍モデルにおいて、低 pH 標的 pHILIP の腫瘍内分布と低酸素領域との間に密接な空間的關係があることが判明した。さらに、pHLIP は低酸素標的薬剤と同様に、 $\alpha V\beta 3$  インテグリン標的 RaftRGD と腫瘍内分布が相補的であり、併用療法に利用できることが示唆された。

おわりに：

これらの結果から、腫瘍組織における標的および空間分布が異なる2つの $\beta$ 線放出治療薬剤、 $^{64}\text{Cu}$ -RaftRGD と  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM を組み合わせることで、腫瘍組織全体により均一な放射能分布が得られ、抗腫瘍効果が向上することが示された。異なる放射性医薬品を組み合わせることで腫瘍内分布を改善することは、より効果的で安全な標的 RI 内用療法のための有望なコンセプトとなるであろう。また、本研究は、がん細胞インテグリン、血管新生、低酸素環境を同時に標的とする放射線内照射治療戦略研究の構築とさらなる発展のための基礎となると考えている。一方、本研究課題の延長期間である2022年度には、さらなる治療効果の向上を目指して、 $\alpha$ 線への展開も検討され始めている。 $\alpha$ 線放出核種で標識した RaftRGD 修飾体の薬剤設計は完了しており、現在合成検討中である。一方、ATSM は $\alpha$ 線放出核種で標識することができず、新たな低酸素標的 $\alpha$ 線標識候補化合物を探索する過程で、低 pH 標的ペプチド pHILIP の腫瘍内分布が、低酸素標的薬剤と同様に、RaftRGD と相補的であることが判明した。pHLIP は  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM に代わる併用療法に使用できる可能性が示唆された。

<参考文献>

- [1] Marusyk A, et al. Cancer Cell. 2020 Apr;37(4):471-84.
- [2] Dagogo-Jack I, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018 Feb;15(2):81-94.
- [3] Jin ZH, et al. Nucl Med Biol. 2011 May;38(4):529-40.
- [4] Fujibayashi Y, et al. J Nucl Med. 1997 Jul;38(7):1155-60.
- [5] Jin ZH, et al. Mol Cancer Ther. 2016 Sep;15(9):2076-85.
- [6] Yoshii Y, et al. Transl Oncol. 2018 Feb;11(1):24-30.

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Jin ZH, Tsuji AB, Degardin M, Sugyo A, Yoshii Y, Nagatsu K, Zhang MR, Fujibayashi Y, Dumy P, Boturyn D, and Higashi T	4. 巻 8 (1)
2. 論文標題 Uniform intratumoral distribution of radioactivity produced using two different radioagents, 64Cu-cyclam-RAFT-c(-RGDfK)-4 and 64Cu-ATSM, improves therapeutic efficacy in a small animal tumor model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EJNMMI Research	6. 最初と最後の頁 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13550-018-0407-3	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 該当する

1. 著者名 Jin ZH, Tsuji AB, Degardin M, Sugyo A, Obara S, Wakizaka H, Nagatsu K, Hu K, Zhang MR, Dumy P, Boturyn D, and Higashi T	4. 巻 26(23)
2. 論文標題 Radiotheranostic Agent 64Cu-cyclam-RAFT-c(-RGDfK)-4 for Management of Peritoneal Metastasis in Ovarian Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 6230-6241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-20-1205	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 該当する

1. 著者名 Jin ZH, Tsuji AB, Degardin M, Dumy P, Boturyn D, and Higashi T	4. 巻 11(21)
2. 論文標題 Multiplexed Imaging Reveals the Spatial Relationship of the Extracellular Acidity-Targeting pHLLIP with Necrosis, Hypoxia, and the Integrin-Targeting cRGD Peptide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11213499	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 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Zhao-Hui Jin, Atsushi B Tsuji, Melissa Degardin, Aya Sugyo, Yukie Yoshii, Kotaro Nagatsu, Ming-Rong Zhang, Yasuhisa Fujibayashi, Pascal Dumy, Didier Boturyn, and Tatsuya Higashi
2. 発表標題 Uniformed intratumoral distribution of radioactivity produced by using two different radioagents 64Cu-cyclam-RAFT-c(-RGDfK)-4 and 64Cu-ATSM improves therapeutic efficacy in a small animal tumor model
3. 学会等名 第65回米国核医学・分子イメージング学会 (SNMMI2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Zhao-Hui Jin, Atsushi B Tsuji, Melissa Degardin, Aya Sugyo, Satoshi Obara, Hidekatsu Wakizaka, Kotaro Nagatsu, Kuan Hu, Ming-Rong Zhang, Pascal Dmy, Didier Boturyn, and Tatsuya Higashi
2. 発表標題 A radiotheranostic study for strategic treatment of ovarian cancer peritoneal metastases using the all-in-one multimeric radiopeptide 64Cu-cyclam-RAFT-c(-RGDfK-)4
3. 学会等名 第68回米国核医学・分子イメージング学会 (SNMMI2021) (国際学会)
4. 発表年 2021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
研究協力者	辻 厚至 (Tsuji Atsushi)  (60303559)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所・分子イメージング診断治療研究部・グループリーダー  (82502)	
研究協力者	須堯 綾 (Sugyo Aya)  (00415415)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所・分子イメージング診断治療研究部・主任技術員  (82502)	

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		
フランス	University Grenoble Alpes	University of Montpellier	