

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究（研究課題提案型）

研究期間：2008～2010

課題番号：20200017

研究課題名（和文）

抗体を利用した分子イメージングによる腫瘍血管の発達評価法の構築

研究課題名（英文）

Construction of antibody-based molecular imaging techniques to analyze a development of tumor angiogenesis.

研究代表者

向 洋平 (MUKAI YOHEI)

大阪大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：60444501

研究成果の概要(和文):

本申請課題では、腫瘍血管特異的なモノクローナル抗体を利用した、医・工・薬連携の immuno-SPECT, immuno-MRI による、腫瘍血管の発達イメージングを達成しようとするものである。

本研究課題では、我々が保有する腫瘍血管内皮マーカー (VEGFR2、Robo4) 特異的抗体の細胞内侵入特性に着目し、その特性評価を行った。その結果、細胞内侵入抗体が腫瘍血管内へと効率的に集積する、優れたイメージング抗体になり得ることを見出した。MRI 造影剤としては、金複合酸化鉄ナノ粒子造影剤に PEG 修飾を施すことで、その体内動態を制御できることを見出した。PEG で修飾した Au/Feridex は、効率的に腫瘍へと集積し、モデルマウスの腫瘍を高感度に検出可能であった。また、この PEG の先端に抗体を修飾する技術も確立し、これによる腫瘍血管内皮特異的 MRI の実現が可能となるものと期待できる。現在、抗体自身を SPECT 用核種である 123I でラベル化する技術を確立し、現在、協力研究者の大阪大学大学院医学系研究科、畑澤教授の協力の下、抗体による腫瘍イメージング実験を実施中である。今後、これらの確立された技術を用い、実際のイメージングへ展開し、その評価を行うことで、本申請課題の目指す、腫瘍血管の発達評価が達成できるものと期待できる。

研究成果の概要(英文):

We aim to develop a method to analyze a progress of tumor blood vessels by antibody-based imaging using anti-tumor endothelial marker antibodies. In the assessment of these antibodies, we show that cell-internalizing antibody can accumulate into the endothelial cells efficiently. This property may be useful for specific labeling of tumor endothelial cells. In the development of a novel MR imaging agent, we show that PEG-modified gold-iron oxide nanoparticles can accumulate in the tumor, and they can visualize a tumor tissue using MRI. In addition, we also developed a method to modify antibodies on a tip of PEG. It may be novel tumor endothelial specific MR imaging agent. We also developed a method of antibody labeling using 123I. We are challenging an antibody based SPECT imaging with help of Dr. Hatazawa, Osaka University. In the future, these antibody-based technologies will be useful for the analysis of the progress of tumor blood vessels.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	8,200,000	2,460,000	10,660,000
2009 年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2010 年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
総計	23,600,000	7,080,000	30,680,000

研究分野:総合領域

科研費の分科・細目:人間医工学, 医用生体工学・生体材料学

キーワード:医用・生体画像、腫瘍血管、抗体、SPECT、MRI

1. 研究開始当初の背景

近年の疾患プロテオミクス研究の進展に伴って、がんや神経変性疾患、自己免疫疾患など、様々な難治性疾患の分子病態が解明されつつある。このような病態に深く関連する蛋白質、疾患関連蛋白質は、通常我々の体内で高度に保たれているホメオスタシスの破綻を招き、複雑な病態発症へと発展させてしまう。このような疾患関連蛋白質の同定は近年加速度的に進んでおり、モノクローナル抗体などの特異性に優れた分子を用い、疾患関連蛋白質を狙い撃ちにしようとする分子標的治療薬の開発に注目が集まっている。

このような分子標的治療薬の標的として近年最も注目されるものの一つに、腫瘍の血管新生がある。腫瘍の血管新生阻害による癌治療法は、その 1) 効率の良さ、2) 広い抗癌スペクトル、3) 抗癌剤耐性の生じにくさ、などから癌治療における新たな研究戦略の一つとして注目されている。そのため、血管新生に重要な役割を担う分子、例えば血管内皮細胞増殖因子; VEGF やマトリックスメタロプロテアーゼ; MMP の阻害薬が開発され、盛んに臨床展開がなされている。特に VEGF に対するモノクローナル抗体である Avastin® は、本邦での適応は未だ結腸・直腸癌のみであるものの、海外では既に、肺癌、乳癌などにおいても治療効果が認められ、癌に対するユニバーサルな治療法としてその地位を確立しつつある。しかしながら、腫瘍の血管新生は古くから盛んに研究がなされてきたものの、その発達における関連分子の発現変動・ならびに発達・退縮のメカニズムの詳細までは明らかとされておらず、その標的医薬の臨床応用の後、その副作用が明らかとなることが少なくはない。事実、その先陣を切って認可された前述の Avastin® に関しても、生体に必須の因子である VEGF を完全に枯渇しようとする自身の作用メカニズムにより高血圧、胃腸穿孔、出血などの注意を要する副作用を惹起し、中には重篤な副作用の報告例もある。

このような背景を踏まえ、本申請課題では、これまで研究代表者が独自のファージ表面提示法によって樹立した腫瘍血管マーカーに対するモノクローナル抗体を用い、腫瘍血管の発達・退縮過程を分子イメージングにより可視化することで上記のブラックボックスの解明のための技術開発を試みた。

2. 研究の目的

周知の通り、分子イメージング技術は、生体内での分子プロセスの可視化に関する基礎的・臨床的研究の総称であり、イメージング技術の進展に伴い、その精度・応用範囲は飛躍的な向上を遂げている。現在の分子イメージングの応用は多岐に渡り、より効果的な創薬や病理の追求、オーダーメイドな医療などへの手がかりとして期待が集まっている。癌が生体の有するグルコー

スを多く取り込む性質を利用した、18F ラベル化 Fluorodeoxyglucose (FDG) による FDG-PET 技術はその代表格である。現在、この他にもドパミン受容体やセロトニン受容体といった分子に対するプローブが開発され、これらの発現を生きたまま画像化できることから、分子イメージングの応用への期待は日増しに高まっている。

しかしながら、このような *in vivo* における分子イメージングの成功は、プローブの性能に大きく依存し、低分子有機化合物を中心としたトライ・アンド・エラーによるプローブ合成のみでは、特異性が高く特定の分子のみを画像化できるプローブの設計は極めて困難であるのが現状である。従って、より高い特異性を有する、生体由来蛋白質を利用したイメージングプローブの開発が待望されている。

この点、これまで研究代表者は、ファージ表面上に膨大な蛋白質ライブラリを提示し、その中から目的とする蛋白質を迅速に創製可能な「ファージ表面提示法による機能性人工蛋白質の創製」に関する技術開発を行ってきた。また、この方法論をモノクローナル抗体の単離へも展開し、目的とするモノクローナル抗体を僅か2週間という短時間で単離可能な高品質なライブラリ構築技術についても報告している。さらに最近では本方法論を、腫瘍血管を標的とした癌ミサイル療法へと展開し、極めて腫瘍血管特異性に優れる腫瘍血管内皮マーカー Robo4, TEM7, TEM8 に対するモノクローナル抗体を独自に樹立することに成功している。

そこで本申請課題の前半では、既に樹立しているこれら抗腫瘍血管内皮抗体を活用し、工学系研究分担者との連携により MRI 用プローブを設計し、前述のラベル化技術により SPECT 用プローブを設計する。さらに、後半では、医学系研究分担者と共同でイメージングを行うことで、Immuno-MRI, Immuno-SPECT とも言うべき、高い特異性による腫瘍血管の分子イメージングの樹立を試みた。

3. 研究の方法

●モノクローナル抗体の特性評価 (*in vitro*)

我々の保有する抗腫瘍血管内皮細胞特異的モノクローナル抗体のうち、抗 VEGFR2 細胞内侵入抗体 V2-01 と、VEGFR2 結合性は有するものの細胞内侵入活性を有さない V2-02 に関して、scFv (一本鎖抗体) リコンビナント蛋白質として大腸菌により発現・精製を行った。この V2-01 (scFv) 及び V2-02 (scFv) を Cy5.5-NHS でラベル化し、蛍光標識 scFv を作成した。作成した scFv を VEGFR2 発現マウス MS1 細胞へと添加し、トリプシンで細胞表面に結合した scFv を除去することで、細胞内に侵入した scFv をフローサイトメトリーで検出した。

●モノクローナル抗体の特性評価 (*in vivo*)

V2-01 (scFv)-PSIF 及び V2-02 (scFv)-PSIF は、

大腸菌によって発現・精製した。B16BL6 担がんモデルマウスに対して、これら PSIF 融合体を投与 2 日間隔で 3 回静脈内投与を行い、その腫瘍増殖抑制効果を評価した。

●プロトタイプ MRI 造影剤の構築

MRI 造影剤として、既に世界的に上市されている SPIO である Feridex®をコア素材とし、その表面に金コロイドを担持した Au/Feridex を合成した。金はチオール基との間に強固な Au-S 結合を形成することができるため、様々な分子を Feridex®へと結合するための足場素材となり得る。次に、我々は、水溶性高分子である PEG にチオール基を結合させた SH 標識 PEG (HS-PEG)を用い、Au/Feridex の PEG 修飾を施すことで、PEG の立体反発効果に伴う Feridex の血中滞留性の向上、肝集積の軽減、さらには EPR 効果による腫瘍集積性の向上を目指した。本実験では、作成した PEG-Au/Feridex を用い、腫瘍移植モデルに対する MRI 造影効果を検証した。

●抗体修飾 MRI 造影剤の開発

酸化鉄ナノ粒子として、血中滞留性の高い MoldayION を用い、先ほどと同様に金担持処理を行った。作製した Au/MoldayION に対するモノクローナル抗体修飾は、ナノ粒子の血中滞留性の向上に寄与する PEG をスペーサーに用いる方法を取った。分子量 5,000 の HS-PEG-COOH と分子量 2,000 の HS-PEG を混合比を変えて Au/MoldayION を Au-S 結合により PEG 化し、PEG-Au/MoldayION を作製した。その後、COOH 基を縮合剤 EDC と Sulfo-NHS を用いて活性化し、抗 VEGFR2 抗体のリジン残基との間のカップリング反応を行った。また、作成された抗体修飾体 (@

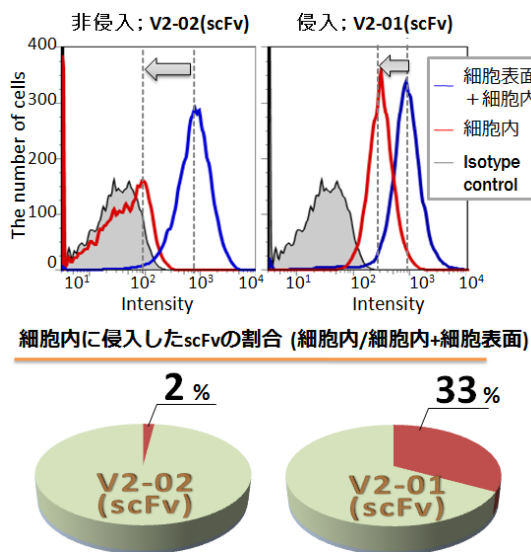


Fig. 1 細胞内侵入抗体の細胞内移行効率

VEGFR2-PEG-Au/MoldayION) の標的分子結合性を評価する目的で、VEGFR2 発現 MS1 細胞に対する結合試験を、鉄を染める Prussian blue 染色により行った。

4. 研究成果

●モノクローナル抗体の特性評価 (in vitro)

我々は、これまでの研究で、同じ抗原を認識しながらも、細胞内に侵入する活性の異なる抗体を単離可能な技術を構築している。我々は、本申請課題において、腫瘍血管内皮細胞を in vivo でラベル化する際に、細胞内侵入特性が、細胞内蓄積、血中からの速やかな消失などの利点を生み出し、そのイメージング効率に有利に働くという仮説を立てた。そこで、ここでは、我々の保有する抗 VEGFR2 抗体の細胞内侵入抗体、非侵入抗体の細胞内侵入特性を評価した。VEGFR2 に対する細胞内侵入抗体について、その細胞内侵入活性の詳細をフローサイトメリーにより評価したところ、本抗体は、細胞表面に結合後、僅か 2 時間という短期間で細胞内へと 33% も取り込まれることが明らかとなった (Fig. 1)。これは、医薬品化されている細胞内侵入抗体 Myrotarg に匹敵する効率であり、本細胞内侵入抗体が、細胞内へと効率的に蓄積する可能性を示唆する結果であるものと考えられる。なお、本検討は、同じく腫瘍血管マーカーである Robo4 についてもを行い、同様の現象を確認している。

●モノクローナル抗体の特性評価 (in vivo)

細胞内侵入抗体の in vivo での有用性を評価すべく、蛋白質合成阻害因子 PSIF との融合体を発現・精製し、その抗腫瘍効果を in vivo 腫瘍モデルマウス (B16BL6 腫瘍モデル) にて評価した。その結果、細胞内侵入活性を有するクローンのみが顕著な抗腫瘍効果を発揮することを明

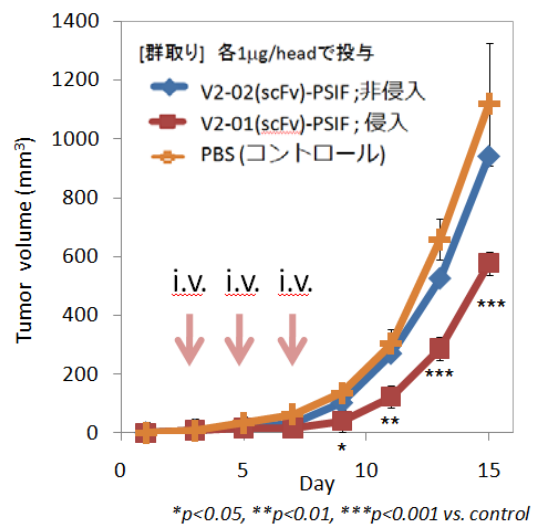


Fig. 2 V2-01(scFv)-PSIF の抗腫瘍効果

らかとした (Fig. 2)。これは細胞内侵入抗体 V2-01 が、確かに in vivo においても細胞内侵入活性を發揮しうることを示している。なお、この検討についても、Robo4 に対する細胞内侵入抗体でも同様の結果を得ている。

●プロトタイプ MRI 造影剤の構築

MRI 造影剤として、酸化鉄ナノ粒子 Feridex の表面に、分子修飾のための金の足場を付与した Au/Feridex を合成した。また、生体内での安定性、腫瘍集積性の向上を目的とし、この金に対する PEG-SH による修飾を行った。作成された PEG-Au/Feridex、Au/Feridex、Feridex を Meth-A 担がんモデルマウスへと静脈内投与し、1 時間後の腫瘍を MRI により撮像した。T2 強調画像において PEG-Au/Feridex 投与群では、腫瘍のシグナル強度の顕著な低下が観察された。一方、Au/Feridex 及び Feridex 投与群では、このような現象は観察されなかったため、本造影効果は PEG 修飾によりもたらされたものであると推察された (Fig. 3a-f)。このような傾向は、B16BL6 担がんモデルマウスでも観察された (Fig. 3g-l)。これらの結果は、PEG-Au/Feridex が様々な種類の腫瘍を検出できる可能性を示唆している。

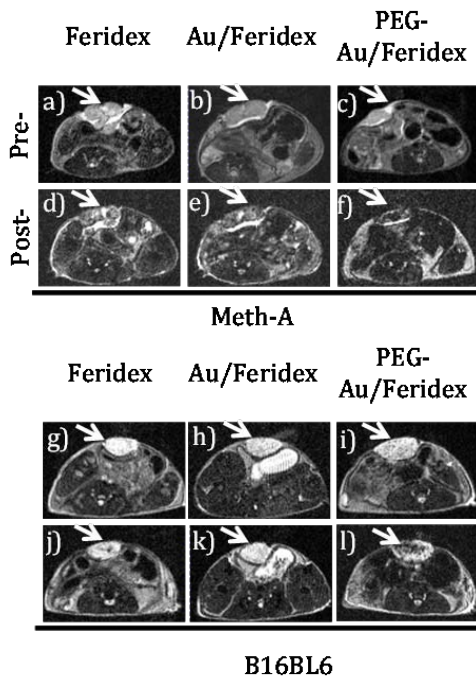


Fig. 3 PEG 修飾金磁性ナノ粒子 (PEG-Au/Feridex) による腫瘍 MRI 造影

T₂-weighted images (1.5T, spin-echo sequence: TR=2000 ms, TE=69 ms) of tumor-bearing mice (a-f: Meth-A, g-l: B16BL6) taken pre- and 1 h post-injection of 1 mg Fe of contrast agent (a,d,g,j: Feridex®, b,e,h,k: Au/Feridex, c,f,i,l: PEG-Au/Feridex). Images (a)-(c) and (g)-(i) were obtained pre-injection, and images (d)-(f) and (j)-(l) were obtained 1 h post-injection. Arrowhead indicates tumor. All images were obtained using MRminiSA.

●抗体修飾 MRI 造影剤の開発

作成したプロトタイプ造影剤の PEG の先端にモノクローナル抗体を修飾した、新規腫瘍血管 MR 造影剤を構築する目的で、HS-PEG-COOH で修飾したナノ粒子の COOH 基を介して抗体を修飾するための条件を探索した。酸化鉄ナノ粒子 MoldayION の表面に金を付与した Au/MoldayION を作成し、その金を介して PEG 修飾を行った。HS-PEG-COOH と HS-PEG を異なる比率で混合し、PEG 修飾を行い、その粒子径を動的散乱法により測定したところ、HS-PEG-COOH : HS-PEG = 10 : 1 の条件で、分散性の高い粒子を作製できることを見出した。また、作製した抗 VEGFR2 抗体-PEG-Au/MoldayION を VEGFR2 発現 MS1 細胞へと添加し、細胞への結合性を鉄染色により評価したところ、本ナノ粒子は確かに細胞表面上の VEGFR2 を認識できることがしめされた。以上の結果は、抗体修飾金複合酸化鉄ナノ粒子の作製法が構築できたことを示している。

●終わりに

現在、抗体に SPECT 用核種 (123I) をラベル化する技術の構築が完了し、抗体を用いた SPECT イメージングが、協力研究者の下進められている。今後は、SPECT や MRI で得られた結果を相互に見比べることで、多次元的な腫瘍血管マーカーの分布変動を解析していく予定である。今後、これらの情報によって腫瘍血管の発達過程をリアルタイムに可視化することができれば、適切な癌のステージに対応したマーカー分

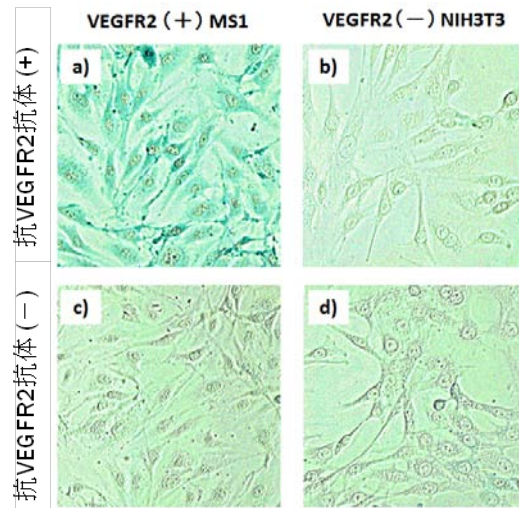


Fig. 4 抗 VEGFR2 抗体で修飾した PEG-Au/ModayION の VEGFR2 特異的な細胞染色

Prussian blue staining of SPIO binding on cell surface. a) DC101-PEG-Au/SPIO on VEGFR2(+) MS1 cell. b) PEG-Au/SPIO on VEGFR2(+) MS1 cell. c) DC101-PEG-Au/SPIO on VEGFR2(-) NIH3T3 cell. d) PEG-Au/SPIO on VEGFR2(-) NIH3T3 cell. Prussian blue staining of SPIO binding on cell surface. Localization of SPIO is visualized as blue.

子の同定など、さらなる抗腫瘍血管療法に有用な情報を集積できるものと期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計41件)

スペースの都合上、ここには代表 10 件を示す。

- 1) Liu J, Yuan L, Molema I, Regan E, Janes L, Beeler D, Spokes K, Okada Y, Minami T, Oettgen P, Aird WC., Vascular bed-specific regulation of the von Willebrand factor promoter in the heart and skeletal muscle, *Blood* 2010 in press (査読有)
- 2) 森田 将史: Cellular and molecular MR and fluorescence imaging., *日本放射線技術学会雑誌* 2010 in press (査読有)
- 3) Mukai Y, Nakamura T, Yoshikawa M, Yoshioka Y, Tsunoda S, Nakagawa S, Yamagata Y, Tsutsumi Y., Solution of the Structure of the TNF-TNFR2 Complex., *Sci Signal.* 2010, 3(148):ra83. (査読有)
- 4) Kojima H, Mukai Y, Yoshikawa M, Kamei K, Yoshikawa T, Morita M, Inubushi T, Yamamoto TA, Yoshioka Y, Okada N, Seino S, Nakagawa S., Simple PEG Conjugation of SPIO via an Au-S Bond Improves Its Tumor Targeting Potency as a Novel MR Tumor Imaging Agent. *Bioconjug Chem.* 2010, 21(6):1026-31. (査読有)
- 5) 向 洋平, 中川晋作: 腫瘍 MR イメージングにおける造影剤開発, *JSMI Report.* 2010, 3(1):14-17. (査読有)
- 6) Kamei K, Mukai Y, Kojima H, Yoshikawa T, Yoshikawa M, Kiyohara G, Yamamoto TA, Yoshioka Y, Okada N, Seino S, Nakagawa S., Direct cell-entry of gold/iron-oxide magnetic nanoparticles in adenovirus mediated gene delivery., *Biomaterials.* 2009, 30(9):1809-14. (査読有)
- 7) Baek KH, Zaslavsky A, Lynch RC, Britt C, Okada Y, Siarey RJ, Lensch MW, Park IH, Yoon SS, Minami T, Korenberg JR, Folkman J, Daley GQ, Aird WC, Galdzicki Z, Ryeom S., Down's syndrome suppression of tumour growth and the role of the calcineurin inhibitor DSCR1., *Nature.* 2009, 459(7250):1126-30. (査読有)
- 8) Seino S, Matsuoka Y, Kinoshita T, Nakagawa T, Yamamoto TA., Dispersibility improvement of gold/iron-oxide composite nanoparticles by polyethylenimine modification. *J Magn Magn Mater.* 2009, 321(10):1404-07. (査読有)
- 9) Okada Y, Jin E, Nikolova-Krstevski V, Yano K, Liu J, Beeler D, Spokes K, Kitayama M, Funahashi N, Doi T, Janes L, Minami T, Oettgen P, Aird WC., A GABP-binding element in the Robo4 promoter is necessary for endothelial

expression in vivo., *Blood.* 2008, 112(6):2336-9. (査読有)

- 10) Kato H, Shimosegawa E, Oku N, Kitagawa K, Kishima H, Saitoh Y, Kato A, Yoshimine T, Hatazawa J., MRI-based correction for partial-volume effect improves detectability of intracranial epileptogenic foci on 123I-iomazenil brain SPECT images., *J Nucl Med.* 2008, 49:383-89. (査読有)

[学会発表] (計63件)

スペースの都合上、ここには代表 10 件を示す。

- 1) Yoshikawa M, Mukai Y, Okada Y, Yoshioka Y, Tsunoda S, Tsutsumi Y, Okada N, Aird WC, Doi T, Nakagawa S., : Ligand independent assembly of purified soluble Magic Roundabout (Robo4), a tumor-specific endothelial marker, *ECCO 15 and 34th ESMO Multidisciplinary Congress*, Berlin (Germany), 20-24 September, 2009
- 2) Kojima H, Mukai Y, Kamei K, Seino S, Morita M, Inubushi T, Yoshioka Y, Okada N, Nakagawa S., : Design of tumor targeting magnetic resonance imaging (MRI) agent based on gold/iron-oxide composite nanoparticle., *ECCO 15 and 34th ESMO Multidisciplinary Congress*, Berlin (Germany), 20-24 September, 2009
- 3) Mukai Y, Kojima H, Yoshikawa T, Kamei K, Yoshikawa M, Yamamoto TA, Yoshioka Y, Okada N, Seino S, Nakagawa S., : Direct cell entry of gold/iron-oxide magnetic nanoparticles in adenovirus mediated gene delivery, *ECCO 15 and 34th ESMO Multidisciplinary Congress*, Berlin (Germany), 20-24 September, 2009
- 4) 向 洋平: 金磁性複合ナノ粒子のバイオ・DDS 分野への展開、第 3 回「ナノメディスン・アプリケーション研究会」、2009 年 9 月 16 日、大阪
- 5) 清野智史、山中誠之、中川貴、小島拓記、向洋平、中川晋作、山本孝夫: 生体内応用を目指した PEG 化金/酸化鉄磁性複合ナノ粒子の合成、第 33 回日本磁気学会学術講演会、2009 年 9 月 12 日-15 日、長崎
- 6) 向 洋平: 金磁性複合ナノ粒子のバイオ分野への応用、第 31 回 ナノバイオ磁気工学専門研究会、2009 年 7 月 23 日、大阪
- 7) 岡田 欣晃、金 恩京、北山 美絵、舟橋 伸昭、矢野 喜一郎、Aird WC、土井 健史: Robo4 プロモーターに存在する GABP 結合配列の in vivo における重要性、第 10 回 Pharmaco-Hematology シンポジウム、2009 年 6 月 20 日、東京
- 8) 岡田欣晃、金恩京、北山美絵、舟橋伸昭、金井泰和、船木善仁、山崎浩道、菊池洋平、松山成男、高沢正志、今泉昌男、中村賢治、中沢浩一、下瀬川恵久、石井慶造、畑澤順: 超高分解能半導体 PET を用いた ¹²⁴I-iomazenil によるラット脳中枢性ベンゾジアゼピン受容体分布の画像化および in vivo における基礎的検討、第 8

回 放射性医薬品・画像診断薬研究会、2008 年 12 月 6 日、京都

- 10) Kanai Y, Yamazaki H, Funaki Y, Matsuyama S, Kikuchi Y, Sakamaki M, Shimosegawa E, Ishii K, Hatazawa J. : Synthesis of ^{124}I -iomazenil and imaging of central benzodiazepine receptor distribution in rat brain by means of semiconductor high resolution animal PET scanner. 、第 55 回米国核医学会議、2008 年 6 月 14 日、ニューオリンズ

[産業財産権]

○出願状況(計1件)

名称: MRI 造影剤

発明者: 向 洋平、清野智史、森田将史、中川貴、中川晋作

権利者: 大阪大学

番号: 特願 2010-041460

出願年月日: 2010 年 2 月

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

大阪大学研究者総覧(向 洋平):
<http://www.dma.jim.osaka-u.ac.jp/kg-portal/aspl/RX0011D.asp?UNO=15207&page=1>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

- 向 洋平(MUKAI YOHEI)
大阪大学・大学院薬学研究科・助教
研究者番号: 60444501

(2) 研究分担者

- 清野 智史(SEINO SATOSHI)
大阪大学・大学院工学研究科・講師
研究者番号: 90432517
- 岡田 欣晃(OKADA YOSHIKI)
大阪大学・大学院薬学研究科・助教
研究者番号: 50444500
- 森田 将史(MORITA MASAHIRO)
大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・
特任助教(常勤)
研究者番号: 30381594
- 畑澤 順(HATAZAWA JUN)
大阪大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 70198745
2008-9 年度のみ。
2010 年度は連携研究者へ変更。

(3) 連携研究者

- 中川 晋作(NAKAGAWA SHINSAKU)
大阪大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号: 70207728
- 山本 孝夫(YAMAMOTO TAKAO)
大阪大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 00174798

- 土井 健史(DOI TAKEFUMI)
大阪大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号: 00211409
- 犬伏 俊郎(INUBUSHI TOSHIRO)
滋賀医科大学・MR 医学総合研究センター・
教授
研究者番号: 20213142
- 金井 泰和(KANAI YASUKAZU)
大阪大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 80467555