

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 1日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20390335

研究課題名（和文）ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害に基づく癌分子標的PET診断法の開発

研究課題名（英文）Novel Tumor Seeking PET Imaging focused on Epigenetic Regulation by Histone Deacetylases

研究代表者

西井 龍一（NISHII RYUICHI）

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号：60463212

研究成果の概要（和文）：

遺伝子発現過程で重要なヒストン蛋白の脱アセチル化反応を担う酵素・HDACの基質となる分子イメージングPET診断薬・ ^{18}F -FAHAを新規合成し、癌組織内HDAC活性の指標となる画像診断を開発する研究である。 ^{18}F -FAHA PET画像診断は、分子標的抗癌剤であるHDAC酵素阻害剤の治療前効果予測や治療後効果判定を可能にし、HDAC阻害剤適応患者の層別化やテーラーメイド治療に大いに寄与すると考える。

研究成果の概要（英文）：

Epigenetic modifications mediated by histone deacetylases (HDACs) play important roles in the mechanisms of different neurologic diseases and HDAC inhibitors (HDACIs) have shown promise in therapy. However, pharmacodynamic profiles of many HDACIs in the tumor remain largely unknown due to the lack of validated methods for noninvasive imaging of HDACs expression-activity. In this study, we have developed a novel PET imaging [^{18}F]FAHA.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2009年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2010年度	2,200,000	660,000	2,860,000
年度			
年度			
総計	12,500,000	3,750,000	16,250,000

研究分野：医歯薬学、放射線診断学、核医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、放射線科学

キーワード：ヒストン脱アセチル化酵素・PET画像診断・癌・分子標的

1. 研究開始当初の背景

遺伝子発現過程ではヒストンアセチル化酵素(histone acetyl transferase: HAT)とヒストン脱アセチル化酵素(histone deacetylase: HDAC)による触媒反応が密接に関与し極めて重要な役割を担っている。

近年、遺伝子発現におけるエピジェネティックな要因で最も重要なこのヌクレオソーム構造変化に着目し、ヒストンの脱アセチル化

反応を阻害し、結果として抗腫瘍作用を示すHDAC阻害剤が脚光を浴びている。その詳細な機序解明は現在も多くの研究が継続中であるが、HDAC阻害による転写促進の結果p21やp53等の遺伝子発現の増加やHSP90の関与等による細胞周期の停止やアポトーシス誘導活性が報告されており[Minucci, S., Nat Rev Cancer, 2006]、suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)に代表される

HDAC 阻害剤は、抗腫瘍作用をもつ新規分子標的治療として有望視されている。HDAC 阻害剤の抗腫瘍効果に関しては乳癌・大腸癌・白血病・悪性リンパ腫などへの効果が報告され一部薬剤に関しては臨床応用もすではじまっている[Gore, S. D., et al: Cancer Res, 2002, Johnstone, R. W., et al: Cancer Cell, 2003, Kelly, W. K., et al: J Clin Oncol, 2006]。しかし HDAC 阻害剤の研究開発が盛んに行われているにも関わらず、HDAC の癌組織での HDAC 活性に関する Biomarker や評価法がまだ臨床的に確立されておらず HDAC 阻害剤の臨床試験での妨げとなっている。特に HDAC 阻害剤の最大投与量と副作用発現の評価や薬物動態や薬力学に関する生体での評価は困難である[Chavez-Blanco, A., et al: Mol Cancer, 2005]。

2. 研究の目的

本研究では、遺伝子発現過程をターゲットにした新規分子イメージング PET 薬剤の開発と画像解析法の確立を目標としたトランスレーショナルリサーチを行う。HDAC 酵素に着目し、その基質となる PET 薬剤 ^{18}F -FAHA を新規合成し HDAC 活性度を半定量化しうる HDAC イメージング PET 画像診断法を開発を行う。

3. 研究の方法

1) HDAC 酵素の基質となる化合物の選択

HDAC 酵素の基質となりうるリード化合物を、ドッキングスタディや comparative molecular field analysis (CoMFA) 解析といった確実な物理化学的基盤に立脚し、分子の立体構造に基づくコンピュータ分子設計法によって化合物の最適化を図ったのち複数の化合物に着目し、HDAC による脱アセチル化反応の検討結果、HDAC 阻害薬・SAHA (suberoylanilide hydroxamic acid) の類似体である

6-(fluoroacetamide)-1-hexanoicanilide (FAHA) を本研究における新規分子イメージングプローブとして選択する。

6-([^{18}F]fluoroacetamide)-1-hexanoicanilide (^{18}F -FAHA) の合成

6-amino hexanoic acid をを前駆化合物として、放射性フッ素 (^{18}F) 標識を行い ^{18}F -FAHA を合成する。

2) 癌細胞を用いた ^{18}F -FAHA の細胞内取り込み実験および代謝解析実験

①乳癌細胞をはじめとして、HDAC 活性の異なる複数の腫瘍細胞を実験に供し、マイクロアレイ法による HDAC 遺伝子の発現程度の網羅的解析やウェスタンブロット法、エンザイム免疫アッセイ法により HDAC 酵素の量や活性を測定することでプロファイルを行う。

②次に腫瘍細胞を用い ^{18}F -FAHA の集積実験を

行い、腫瘍内 HDAC 活性と ^{18}F -FAHA の特異的集積性及び集積機序解明を追究する。

^{18}F -FAHA の腫瘍細胞内への特異的取り込みを経時的に評価する。また、HDAC 阻害剤 SAHA を用いた、 ^{18}F -FAHA の腫瘍細胞における集積阻害検討も行う。

③さらに ^{18}F -FAHA の細胞内 HDAC による代謝物 ^{18}F -フルオロ酢酸 (^{18}F -FAC) やその他代謝物を評価するために、一旦トレーサを添加し取り込ませた後の MDA-MB435 細胞内分画の ^{18}F 標識化合物を HPLC 法にて測定する。

3) 小動物を用いた ^{18}F -FAHA の体内分布および薬物動態検討

①吸入麻酔管理下のマウス及びラットに ^{18}F -FAHA を静脈投与し画像撮像検討や体内分布を検討し、 ^{18}F -FAHA-PET の有用性検討と画像解析法開発を行う。画像解析や薬物動態検討は専用の解析装置にて行う。

②担癌動物を用いた ^{18}F -FAHA-PET 画像化と HDAC 活性半定量的のための画像解析法開発 ^{18}F -FAHA 癌細胞集積性及び集積機序解明の検討結果を基に、マウス及びラットを用いた ^{18}F -FAHA-PET の有用性検討と画像解析法開発を行う。

ii) PET データを用いたトレーサの薬物動態解析

得られた PET 画像データを基に、関心臓器の放射能カウントの追跡から求まるトレーサの体内動態を経時的に算出し、 ^{18}F -FAHA の特異的臓器集積性及び排泄性、血中クリアランスを一度に半定量的に評価する。特に薬剤クリアランスに関しては、専用のソフトウェアによりコンパートメントモデル解析をすることで、PET 画像データから簡便に薬物動態解析を推測評価しうる方法も確立する。これは、これまで煩雑かつ困難であった薬剤の体内動態解析を、PET 検査を用いて非侵襲的に簡便に間接評価しうる試みでもある。

③ 動物を用いた ^{18}F -FAHA-PET 画像化と HDAC 活性半定量的のための画像解析法開発 ^{18}F -FAHA 癌細胞集積性及び集積機序解明の検討結果を基に、マウス及びラットを用いた ^{18}F -FAHA-PET の有用性検討と画像解析法開発さらには将来の臨床応用を視野に入れた基礎検討を行っていく。

i) 動物を用いた ^{18}F -FAHA-PET 検査 動物モデルを作成し、 ^{18}F -FAHA PET 画像検査検討を行う。実験時の動物はすべて吸入麻酔か腹腔麻酔管理の下に行う。 ^{18}F -FAHA を含む生理食塩水溶液を尾静脈より注射し、動物用 PET 装置にてダイナミックイメージングを行う。PET データ収集後は専用のソフトウェアを用い画像再構成し至適 PET 画像作成を模索する。そして、投与した薬剤の体内動態を非侵襲的にかつ繰り返し画像化・定量化できるという PET 検査の特徴を利用し、 ^{18}F の放射能

減衰した数日後に、同じモデル動物を用いた HDAC 酵素阻害剤 (SAHA) 負荷時の ^{18}F -FAHA-PET 画像検査を行い、 ^{18}F -FAHA-PET 画像の SAHA による集積阻害効果も検討する。

ii) PET データを用いたトレーサの薬物動態解析

得られた PET 画像データを基に、関心臓器の放射能カウントの追跡から求まるトレーサの体内動態を経時的に算出し、 ^{18}F -FAHA の特異的臓器集積性や排泄性、血中クリアランスを一度に半定量的に評価する。特に薬剤クリアランスに関しては、専用のソフトウェアによりコンパートメントモデル解析をすることで、PET 画像データから簡便に薬物動態解析を推測評価しうる方法も確立する。これは、これまで煩雑かつ困難であった薬剤の体内動態解析を、PET 検査を用いて非侵襲的に簡便に間接評価しうる試みでもある。

4. 研究成果

遺伝子発現過程で重要なヒストン蛋白の脱アセチル化反応に着眼し、その酵素: HDAC の基質となる PET 診断薬: ^{18}F -FAHA を新規合成し、癌組織内 HDAC 活性の Biomarker となる PET 診断法を開発する。SAHA などの HDAC 酵素阻害剤は分子標的抗癌剤として注目され、 ^{18}F -FAHA-PET は、癌の早期診断や、HDAC 酵素阻害剤による治療効果予測や治療後効果判定などを可能にし、HDAC 酵素阻害剤による癌分子標的治療に大いに寄与すると期待される。

1) 画像診断薬の選択と設計及び合成法検討
コンピュータ分子設計に基づき、ドッキングスタディ検討などで得られた複数の候補化合物に対して HDAC による脱アセチル化反応性を検討した結果、HDAC 阻害薬: SAHA の類似体である

6-(fluoroacetamide)-1-hexanoicanilide (FAHA) を、本研究における新規分子イメージングプローブとして選択した。

6-([^{18}F]fluoroacetamide)-1-hexanoicanilide (^{18}F -FAHA) の標識合成は、6-amino hexanoic acid を前駆化合物として放射性フッ素 (^{18}F) 標識を行った。標識合成は自施設内のサイクロトロンで生成する ^{18}F -fluoride の $\text{BuN}_4^{18}\text{F}$ あるいは K^{18}F /kryptofix 溶液と前駆化合物を本薬剤合成専用準備した PET 薬剤合成装置にて行った。将来の臨床応用を目指す上では、高標識率で高比放射能の ^{18}F -FAHA 合成法が必要であり、そのためには反応溶液や触媒、温度等の種々の反応条件や分離溶媒選択さらには HPLC を用いた至適分離・精製方法に関する詳細な検討を繰り返し行い、簡便で安全かつ効率の良い放射性フッ素標識合成法を確立した。(総合成時間 100 分、標識率 15%、放射化学的純度 97%以上)。

2) 癌細胞を用いた ^{18}F -FAHA の細胞内取り込み実験および代謝解析実験

乳癌細胞などの腫瘍細胞について、マイクロアレイ法による遺伝子網羅的解析の結果、腫瘍細胞における HDAC 遺伝子の発現亢進を確認した。また乳癌細胞を用いた ^{18}F -FAHA の集積実験では、早期よりトレーサの腫瘍内への集積・滞留が確認され、HDAC 阻害薬 (SAHA) を用いた集積阻害検討ではトレーサの腫瘍内取り込みが著明に抑制されることから、 ^{18}F -FAHA の腫瘍内集積に HDAC 酵素が関連していることが確認された。

3) 動物を用いた ^{18}F -FAHA-PET 検査

担癌動物モデルを作成し、 ^{18}F -FAHA PET 画像検査検討を行う。実験時の動物はすべて吸入麻酔か腹腔麻酔管理の下に行った。 ^{18}F -FAHA を含む生理食塩水溶液を尾静脈より注射し、動物用 PET 装置にてダイナミックイメージングを行う。PET データ収集後は専用のソフトウェアを用い画像再構成し至適 PET 画像作成を模索した。そして、投与した薬剤の体内動態を非侵襲的にかつ繰り返し画像化・定量化できるという PET 検査の特徴を利用し、 ^{18}F の放射能減衰した数日後に、同じモデル動物を用いた HDAC 酵素阻害剤 (SAHA) 負荷時の ^{18}F -FAHA-PET 画像検査を行い、 ^{18}F -FAHA-PET 画像の SAHA による集積阻害効果も検討した。実験小動物を用いた ^{18}F -FAHA の画像化検討を行った。担癌ラットを用いた PET では腫瘍の良好な描出に成功し、さらに HDAC 阻害薬 (SAHA) 前処置では集積阻害を認めたことから、 ^{18}F -FAHA の有望性が確認された。また正常マウスの脳切片を用いて ^{18}F -FAHA の集積と HDAC 阻害薬との競合阻害検討から、生体内において ^{18}F -FAHA は HDAC の基質となっていることを確認した。 ^{18}F -FAHA 投与時及び HDAC 阻害薬同時投与の血中や画像から得られた薬剤の動態解析からは、所期の通り ^{18}F -FAHA は投与後速やかに体内 HDAC との反応により F-フルオロ酢酸に代謝されることが予想された。

実験小動物を用いた ^{18}F -FAHA の画像化検討を行った。担癌ラットを用いた PET では腫瘍の良好な描出に成功し、さらに HDAC 阻害薬 (SAHA) 前処置では集積阻害を認めたことから、 ^{18}F -FAHA の有望性が確認された。また正常マウスの脳切片を用いて ^{18}F -FAHA の集積と HDAC 阻害薬との競合阻害検討から、生体内において ^{18}F -FAHA は HDAC の基質となっていることを確認した。 ^{18}F -FAHA 投与時及び HDAC 阻害薬同時投与の血中や画像から得られた薬剤の動態解析からは、所期の通り ^{18}F -FAHA は投与後速やかに体内 HDAC との反応により F-フルオロ酢酸に代謝されることが予想された。さらなる確認・検証も進行中である。

①正常マウス脳切片や腫瘍細胞を用いた薬剤集積実験を昨年度に引き続き検討継続を行い、¹⁸F-FAHA は生体内でHDACの基質となり腫瘍への集積・滞留することが確認された。②また動物実験では、¹⁸F-FAHA は投与後速やかに体内HDACとの反応により¹⁸F-フルオロ酢酸 (¹⁸F-FACE) に代謝されることがTLCやHPLCを用いた代謝物解析検討で確認された。③これらの成果により 2010 年米国核医学会年会最優秀発表賞 (脳神経部門 2 位) を受賞した。④サルを用いた画像化検討、薬剤の肝、腎への集積排泄が認められた他、脳集積も認められた。薬剤動態検討や臨床使用時の放射線被曝予想シミュレーションの結果、ヒトに ¹⁸F-FAHA 3.7MBq/kg を投与しても、現在臨床応用されている ¹⁸F-FDG PET と同程度の被ばく線量であることが算出され、¹⁸F-FAHA PET の臨床応用への期待が確認された。⑤¹⁸F-FAHA の中枢神経系における検討から、実験動物の加齢や脳代謝の変化と ¹⁸F-FAHA 脳神経集積変化の関連が脳内 HDAC の局在と活性と密接に関連していることを示唆するデータが得られた。

そして平成 23 年度から新たな基盤研究 (B) (23300361) に移行し研究継続することになった。

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 9 件)

- ① Nishii R, Tong W, Wendt R 3rd, Soghomonyan S, Mukhopadhyay U, Balatoni J, Mawlawi O, Bidaut L, Tinkey P, Borne A, Alauddin M, Gonzalez-Lepera C, Yang B, Gelovani JG. Pharmacokinetics, metabolism, biodistribution, radiation dosimetry, and toxicology of (18)F-fluoroacetate ((18)F-FACE) in non-human primates. *Mol Imaging Biol.*、査読有、vol. 14、2012、pp. 213-224.
- ② Kobayashi M, Mori T, Kiyono Y, Tsujikawa T, Maruyama R, Higaki Y, Shikano N, Nishii R, Kawai K, Kudo T, Okazawa H. Appropriate parameters of the ordered-subset expectation maximization algorithm on measurement of myocardial blood flow and oxygen consumption with ¹¹C-acetate PET *Nucl Med Commun* 査読有、vol. 33、2012、pp. 130-138
- ③ Okudaira H, Shikano N, Nishii R, Miyagi T, Yoshimoto M, Kobayashi M, Ohe K, Nakanishi T, Tamai I, Namiki M, Kawai K. Putative transport mechanism and intracellular fate of trans-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobutanecarboxylic acid in human prostate cancer. *J Nucl Med.* 査読有、vol. 52、2012、pp. 822-829
- ④ Ono M, Cheng Y, Kimura H, Cui M, Kagawa S, Nishii R, Saji H. Novel ¹⁸F-labeled benzofuran derivatives with improved properties for positron emission tomography (PET) imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's brains. *J Med Chem.* 査読有、vol. 54、2012、pp. 2971-2979
- ⑤ Schwartz DL, Bankson J, Bidaut L, Nishii R, Gelovani J. HIF-1-dependent stromal adaptation to ischemia mediates in vivo tumor radiation resistance. *Mol Cancer Res.*、査読有、vol 9、2011、pp. 259-270
- ⑥ Cheng Y, Ono M, Kimura H, Kagawa S, Nishii R, Saji H. A novel ¹⁸F-labeled pyridyl benzofuran derivative for imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's brains. *Bioorg Med Chem Lett.*、査読有、vol 20、2010、pp. 6141-6144
- ⑦ Kobayashi M, Shikano N, Nishii R, Kiyono Y, Araki H, Nishi K, Oh M, Okudaira H, Ogura M, Yoshimoto M, Okazawa H, Fujibayashi Y, Kawai K. Comparison of the transcellular transport of FDG and D-glucose by the kidney epithelial cell line, LLC-PK1. *Nucl Med Commun.* 査読有、vol. 31、2011、pp. 141-146
- ⑧ Kuga N, Shikano N, Takamura N, Nishii R, Yamasaki K, Kobayashi M, Nagamachi S, Tamura S, Kawai K. Competitive displacement of serum protein binding of radiopharmaceuticals with amino acid infusion investigated with N-isopropyl-p-¹²³I-iodoamphetamine. *J Nucl Med.* 査読有、vol. 50、2009、pp. 1378-1383
- ⑨ Nishii R, Volgin AY, Mawlawi O, Mukhopadhyay U, Pal A, Bornmann W, Gelovani JG, Alauddin MM. Evaluation of 2'-deoxy-2'-[¹⁸F]fluoro-5-methyl-1-beta-L:-arabinofuranosyluracil ([¹⁸F]-L:-FMAU) as a PET imaging agent for cellular proliferation: comparison with [¹⁸F]-D:-FMAU and [¹⁸F]FLT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 査読有、vol. 35、2008、pp. 990-998

[学会発表] (計 12 件)

- ① Kenji Takemoto, Ryuichi Nishii, Etsuro Hatano, Shinya Kagawa, Tatsuya Higashi, Kan Toriguchi, Kazutaka Tanabe, Kojiro

- Taura, Hiroshi Mizuma, Hiroataka Onoe, Shigeki Nagamachi, Shozo Tamura, Shinji Uemoto Cell Uptake Study of [¹⁸F]Fluoroacetate in Human-Derived Hepatocellular Carcinomas 2011 World Molecular Imaging Congress 平成 23 年 9 月 7-10 日 San Diego, USA
- ② Ryuichi Nishii, Hiroshi Mizuma, Shinya Kagawa, Hajime Yamanaka, Akiko Tachibana, Kazuhiro Takahashi, Tatsuya Higashi, Juri Gelovani, Hiroataka Onoe Activity-related changes in brain HDAC with [F-18]FAHA PET in rats and monkeys The 58th SNM Annual Meeting 平成 23 年 6 月 4-8 日 San Antonio, USA
- ③ 西井龍一、水間広、加川信也、立花晃子、大野正裕、平尾有日子、高橋和弘、東達也、長町茂樹、川井恵一、田村正三、Juri G Gelovani、尾上浩隆 脳内ヒストン脱アセチル化酵素活性の脳神経活動に伴う変化：[¹⁸F]FAHA を用いた検討 第 6 回日本分子イメージング学会総会・学術集会 平成 23 年 5 月 26-27 日 神戸市
- ④ R. Nishii, H. Mizuma, S. Kagawa, A. Tachibana, K. Takahashi, H. Yamanaka, T. Higashi, Juri. G. Gelovani, H. Onoe. Activity-related Changes in Brain HDAC using [¹⁸F]FAHA PET in Rats and Monkeys The 9th Annual Meeting of the Society for Molecular Imaging 平成 22 年 9 月 9-13 日 京都国際会議場 京都
- ⑤ R. Nishii, H. Yeh, U. Mukhopadhyay, S. Soghomonyan, J. Balatoni, O. Mawlawi, M.M. Alauddin, T. Hisgashi, W. Tong, and J.G. Gelovani. Preclinical assessment of [¹⁸F]-FAHA PET imaging as a novel biomarker for HDAC activity The 57th SNM Annual Meeting 平成 22 年 6 月 4-8 日 Salt Lake City, USA
- ⑥ Ryuichi Nishii, Tatsuya Higashi, Shinya Kagawa, Masato Kobayashi, Yoshihiko Kishibe, Masaaki Takahashi, Shigeki Nagamachi, Keiichi Kawai. Assessment of efficacy of [¹¹C]-MeAIB PET as a biomarker of the system A amino acid transport: Comparison with [¹¹C]-MET PET and [¹⁸F]-FDG PET in the patients with glioblastoma multiforme. The 57th SNM Annual Meeting 平成 22 年 6 月 4-8 日 Salt Lake City, USA
- ⑦ Nishii R., Higashi T., Kagawa S., Kishibe Y., Takahashi M., Uehara Y., Nagamachi S., Arano Y., Kawai K. System A and System L Amino Acid Transport Imaging with C-11 MeAIB and C-11 MET PET Study. The 8th Annual Meeting of the Society for Molecular Imaging 平成 21 年 9 月 23-26 Montreal, Canada
- ⑧ Nishii R., Mukhopadhyay U., Soghomonyan S., Balatoni J., Mawlawi O., Alauddin MM., Hisgashi T., Tong W., and Gelovani JG. Preclinical Assessment of F-18 FEAU PET Imaging in Monkey. The 56th SNM Annual Meeting 平成 21 年 6 月 13-17 日 Toronto, Canada
- ⑨ Nishii R., Kagawa S., Higashi T., Kishibe Y., Takahashi M., Uehara Y., Nagamachi S., Arano Y., Kawai K. Comparison of system A and system L amino acid transports in human pancreas with C-11 MeAIB and C-11 MET PET study. The 56th SNM Annual Meeting 平成 21 年 6 月 13-17 日 Toronto, Canada
- ⑩ Nishii R. Biodistribution and Radiation Dosimetry of [¹⁸F]-FAHA in Non-human Primates The 7th Annual Meeting of the Society for Molecular Imaging 平成 20 年 9 月 10-13 日 Nice, France
- ⑪ Nishii R. Preclinical Assessment of Radiation Dosimetry and Pharmacokinetic Modeling of [¹⁸F]fluoroacetate PET Imaging in Rhesus Monkeys. The 55th SNM Annual Meeting 平成 20 年 6 月 14-18 日 New Orleans, LA, USA
- ⑫ 西井龍一 Rhesus Macaque を用いた [¹⁸F] Fluoroacetate PET イメージング 第 3 回日本分子イメージング学会学術総会 平成 20 年 5 月 22-23 日 さいたま市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西井 龍一 (NISHII RYUICHI)

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号：60463212

(2) 研究分担者

東 達也 (HIGASHI TATSUYA)

滋賀県立成人病センター・研究所・総括研究員

研究者番号：50324629

加川 信也 (KAGAWA SHINYA)

滋賀県立成人病センター・研究所・主任研究員

研究者番号：10393191

川井 恵一 (KAWAI KEIICHI)

金沢大学大学院・医学研究科・教授

研究者番号：30204663

(3)連携研究者

尾上 浩隆 (ONOE HIROTATA)
独立行政法人理化学研究所・分子プローブ機能評価研究チーム・チームリーダー
研究者番号：80214196

水間 広 (MIZUMA HIROSHI)
独立行政法人理化学研究所・分子プローブ機能評価研究チーム・研究員
研究者番号：00382200

長町 茂樹 (NAGAMACHI SHIGEKI)
宮崎大学・医学部・准教授
研究者番号：40180517