

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19320

研究課題名（和文）近赤外線による非侵襲的な脳内薬物濃度測定法（ケミカルNIRS）の開発と臨床評価

研究課題名（英文）Non-invasive monitoring of intra-brain drug concentration using near-infrared spectroscopy (chemical NIRS)

研究代表者

田代 学（Manabu, Tashiro）

東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授

研究者番号：00333477

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、アセトアミノフェンおよびジフェンヒドラミン等の経口服用薬の脳内濃度および高齢者でみられる脳内アミロイドの濃度を近赤外線分光鏡（NIRS）を用いて非侵襲的に測定する方法の確立を目指してきた（chemical NIRS）。純水、生理食塩水、細胞培養液等に溶解した薬物のシグナルをNIRSで検出し、機械学習の手法で解析することにより薬物濃度が推定可能性であることが示された。現実的な制約としては、脳内薬物濃度の推定に最適な波長が生体を透過可能な「生体の窓」領域（約700～1000 nm）内にあるとは限らないため、測定感度はターゲット物質の波形特性に依存すると認識された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の研究手法の学術的・社会的意義は、NIRS技術を服用薬の脳内濃度モニタリングに応用する点である。この研究で提案するケミカルNIRS（chemical NIRS：chNIRSと略記）法が確立できれば、PET測定の測定精度が高くなると期待できる。また、このchNIRS法が実現すれば、薬物動態学の飛躍的発展が期待でき、多くの薬物治療の現場において世界中の患者に貢献できる可能性がある。

残念ながら、この研究課題期間中にPET測定を組み合わせた臨床測定まで研究を進めることはできなかったが、将来の臨床応用につながる貴重な基礎データを収集することができた。今後の発展に期待したい。

研究成果の概要（英文）：This research project aimed development of "chemical NIRS" technique, a new technique for non-invasive measurement of intra-cerebral concentrations of orally-administered drugs (e.g. acetaminophen and diphenhydramine) and the presence of beta-amyloid observed in the brain of elderly people, using near-infrared spectroscopy (NIRS) technique. We tried to detect signals associated with the presence and concentration of the above-mentioned drugs/substances in melt in fluids such as water and saline solutions with/without proteins. The results indicated that, under some limitation, NIRS system can detect signals specific to intra-cerebral concentrations of acetaminophen, diphenhydramine and beta-amyloid, with the aid of machine-learning technique. But there is a limitation because not all drugs/substances have clear signals within the wavelength suitable for non-invasive extracorporeal measurement (approximately 700～1000 nm).

研究分野：核医学、臨床薬理学

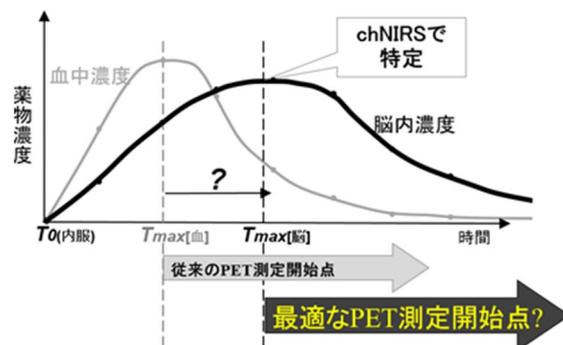
キーワード：近赤外線分光計（NIRS） アセトアミノフェン ジフェンヒドラミン 脳内薬物濃度 ケミカルNIRS

1. 研究開始当初の背景

(1) ポジトロン断層法(positron emission tomography: PET)は、機能・分子イメージングの代表的手法の一つであり、放射性薬剤を用いて治療薬の薬理作用を評価するための方法として用いられてきた。例えば、特定の神経受容体に特異的に結合する放射性薬剤を開発しておくことで、その受容体の脳内分布を測定(受容体占拠率測定)することができる。PETを用いることで特定の薬物の脳内分布を知ることが可能ではあるが、その手順はきわめて煩雑であり、測定対象者の放射線被ばくも伴うため、本研究課題では、脳内に分布している特定の薬物の脳内濃度を放射線被ばくも伴わない非侵襲的な方法で推定する手法を確立したいと考えていた。そのような測定手法が開発できた場合には、PETを用いた受容体占拠率測定の測定精度を向上させることができると期待される。以前、本研究課題の研究者らは、このPET測定に核磁気共鳴スペクトロスコピー(MR spectroscopy: MRS)を組み合わせることで新たな測定手法が開発できるのではないかと期待して研究を行ったが(研究課題番号 16H05385: 基盤研究B, 2016~2020年度)測定の結果、MRSの測定感度がPETに比べてかなり低かったため、測定対象となる薬物が低分子化合物(エタノール等)で大量に脳内に分布可能であれば測定可能であるものの、一般的な治療薬の常用量の範囲内で服用された薬物の脳内濃度を推定するのは困難であることが確認された。そのため、研究者らは、MRSよりも感度が高いとされる近赤外線スペクトロスコピー(NIR spectroscopy: NIRS)に注目し、NIRSを用いた手法を試してみようことを着想した。このNIRS法はすでに農学分野等において果実や食肉の生化学測定のために用いられてきたが、MRSより高感度であると認識されていた。NIRS測定の医学応用としては、脳血流測定のために酸素化ヘモグロビン(Hb)と還元Hbの濃度を測定する手法があり、すでに保険適応となっているが、それ以外の物質の体内測定には応用されておらず、PET測定と組み合わせた手法もあまり検討されてこなかった。

(2) 本研究の目的は、[1]人体に無害な近赤外線(Near-infrared: NIR)を照射して、ヒトの脳内の薬物濃度を非侵襲的に体外測定する方法(「ケミカルNIRS」または「chemical NIRS」。「chNIRS」と略記)を開発すること、および[2]ポジトロン断層法(PET)による薬物負荷試験の精度をchNIRSの併用により飛躍的に向上させることであった。すでに臨床の現場で使われているNIRS法ではおもに血液中の酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)の濃度を測定し、ヒト脳内の血流変化を推定している。本研究課題が目指すのは、経口や経静脈で投与された治療用薬剤がヒトの脳に徐々に分布していく際の脳内薬物濃度の推移を非侵襲的に測定することである。すでに赤外線(Infrared IR: 波長域 700~4000 nm)を用いて物質を特定・定量する方法(FT-IR法)は化学分析分野で確立されている。しかし、IRは頭蓋骨を透過せず、生体組織に吸収されてしまうので生体体外測定には応用困難である。その一方で、IRのうちのNIR波長域(約700~1000 nm:「生体の窓」領域とも呼ばれる波長域)は頭蓋骨を透過する。申請者らは「NIRSで抗ヒスタミン薬等の薬物の脳内濃度を測定して、脳内濃度のピークに合わせてPET測定を開始することで、最も正確なによる受容体占拠率評価を行う」という新たな測定方法を考案したが、このNIR波長域の情報のみを用いてFT-IR法と同様の物質特定・定量を行うことができれば、このchNIRS法の実現可能性が高まるものと考えてきた。

(3) PETを用いることで、神経受容体の脳内分布を知ることができるが、プラセボ投与条件と特定の治療薬投与条件のPETデータを比較することにより、あらかじめ経口服用した治療薬が脳内の受容体をどれだけブロックしたかを測定することができる。その際、薬剤の血中濃度ピーク時間(右図の $T_{max}[\text{血}]$)は採血すれば知ることができるが、 $T_{max}[\text{血}]$ から脳内濃度ピーク時間($T_{max}[\text{脳}]$)に至る時間差を予測することはできなかった。また、 $T_{max}[\text{脳}]$ を非侵襲的に計測することもできなかった。したがって、NIRSで薬剤脳内濃度を追跡して $T_{max}[\text{脳}]$ を確定できれば、PET受容体占拠率測定の精度を大幅に向上できると考えられる。NIRSを用いれば放射線被曝なしに10~30分ごとの反復測定も行えるため、PETによる受容体占拠率測定法と組み合わせることは有意義であろうと期待された。また、PET測定への応用とは別に、NIRSを用いてさまざまな薬剤の脳内濃度をリアルタイムで測定できるようになれば、臨床医学の様々な場面でも有用な方法として活用可能であろうと期待されていた。



2. 研究の目的

(1) まず、NIRSを用いて内服薬剤のうち脳内に分布した薬剤分子に由来するNIRS信号を検出する方法と条件を確立することを目的とした。ヒト脳内の薬剤の存在を確認し、かつ、薬剤濃度の経時的変化を推定するための方法を開発することを目的とした。

(2) 万が一、その測定が困難であった場合、現在のNIRS技術による測定の限界を明らかにし、さらにPETとNIRSを駆使して新たな測定方法を探索することを目的とした。

(3) 本研究課題でおもな測定対象としているのは、投与された治療薬等がどれぐらいの濃度で脳に分布しているかを推定する方法であるが、他の応用面として、認知症患者におけるアミロイドおよびタウの沈着を評価することもできるのではないかと期待される。

3. 研究の方法

(1) 検出物質(消炎鎮痛解熱薬 acetaminophen および抗ヒスタミン薬 diphenhydramine)の原末の NIR 測定を実施してスペクトルを確認することを目指した。その後、上記の検出物質を純水に溶解し、水溶液の NIR 測定を実施して、水中の検出物質の波形を確認し、検体中の存在量がきわめて多い水分子由来の信号を抑制して波形を観察することを目指した(純水条件)。次に、検出物質を生理食塩水に溶解して同様の測定を行った(生理食塩水条件)。さらに、生理食塩水条件の検体にタンパク質を溶解したもの(生理食塩水・タンパク条件)。そして、検出物質をヒトの体液成分に近い培養液に溶解し、多様な物質が混合された溶液中での NIR 測定を実施した(体液条件)。上記の複数の条件による結果を検討して、検出物質由来の信号を抽出できるかどうかを検討することを目指した。その過程を通じて脳内薬物濃度の推定に使用可能な波長域の特定を進めた。加えて、複数の濃度による検体を作成しておき、検出物質の濃度の変化にともなって信号強度が変化する波長を探索し、検量線の作成を行った。その作業の一環として、コンピュータを駆使した機械学習 machine learning や深層学習 deep learning 等を用いて検出感度を高める解析手法も試験的に適用してみた。その目的で、種々の解析手法のノウハウの蓄積がある企業(JFE テクノリサーチ株式会社)との共同解析も進めた。得られた波形データから特定の薬物(アセトアミノフェンおよびジフェンヒドラミン)の脳内濃度の推定が可能かどうか、あるいは物質の存在評価が可能かどうかについての検証を進めた。

(2) 加えて、この測定技術を応用する際に重要と思われる測定対象についても議論を進め、経口服用した薬物が脳内に分布する状態を測定するよりも高感度で測定できるのではないかと期待しうる測定対象の一例として、健常高齢者およびアルツハイマー病等の認知症患者のヒトの脳内に生成・沈着する アミロイド蛋白の非侵襲測定も重要と考えられた。引き続き情報収集と検討を続け、実行性がありそうであれば、アミロイド蛋白に関する基礎測定を行うことも念頭において研究を推進することを計画した。本研究課題では、アミロイドに関して、濃度変化のほかに、状態変化による検出の可能性を調査するため、赤外スペクトル、近赤外スペクトルの取得を行った。赤外スペクトルは、FT-IR6300(日本分光製)で、減衰全反射法で行い、4000-100 cm^{-1} までの領域を 256 積算で、4 cm^{-1} 間隔で測定した。近赤外スペクトルは、V670(日本分光製)を用いて、600-2500 nm を 1 nm 間隔で取得した。解析は、二次微分を行ったのち実施した。濃度変化測定は、濃度を 5 段階程度に変えて検量モデルの構築を試みた。

(3) 以上の測定結果に基づいて、現在の NIRS 測定技術による測定限界について考察するとともに、PET と NIRS を駆使した脳内薬剤濃度の測定方法の将来の可能性について検討した。

4. 研究成果

(1) アセトアミノフェンの原末を種々の溶液に溶解し、近赤外線(NIR)を用いて測定し、以下の数の波形サンプルを得ることができた: 純水条件($n=21$)、生理食塩水条件($n=21$)、生理食塩水・タンパク条件($n=41$)、体液条件($n=46$)。アセトアミノフェンの原末と水(H_2O)を 700~2400 nm の波長域において別々に測定したところ、アセトアミノフェン固有のバンドが多数確認されたため、物質の局在確認のための NIRS 測定の対象には十分になりうるものと考えられた。次に、アセトアミノフェンの粉末に純水をドロップする方法でスペクトルの形状変化の観察を進めたところ、アセトアミノフェン固有のバンドの追跡は水溶液中(純粋条件)でも可能であることが確認できた。次にアセトアミノフェン水溶液をサンプルとしてアセトアミノフェン濃度を 1%~0.01%に変化させて調べたところ、十分に検量可能であることも確認できた。また、特に 1850~1950 nm 付近の波長が最も特徴的であり、この波長域で検量線を引くときわめて良好な線形相関が観察され、十分に定量可能レベルであることが確認された($r^2=0.999$ 程度)。しかしながら、本研究課題が目的としている非侵襲的な体外脳内濃度測定に応用するには、人体組織の透過性が高い「生体の窓」領域(700~1000 nm)の波長域内で測定する必要がある。そのため、この所見自体は非常に重要な所見と考えられ、さまざまな応用が想定可能と思われるが、再検討が必要と考えられた。追加的検討の結果、873 nm 付近の波長域も測定に利用可能と考えられた。アセトアミノフェン濃度が 0.01%の場合にはこの波長域において水と差があることが認められており、アセトアミノフェン濃度の正確な定量が困難な可能性はあるものの、アセトアミノフェン分子の存在の有無を判定するには十分利用できる可能性があるものと考えられた。また、過去の MRS を用いた測定結果と比較したところ、NIRS を用いた方法のほうが若干高感度で測定できるものと推測された。

(2) 上記の検討で得られたアセトアミノフェンのスペクトルデータに対して、NIRS 信号のノイズ除去・物質特定を行うために機械学習モデルを適用して、系列データに基づいたモデルを中心に最新の手法の応用性を調べてみた。その際、溶液(バッファ)の条件ごとに波形スペクトル形が異なっていたため、バッファ条件別に、機械学習 machine learning、線形回帰モデル、ニューラルネットワークモデル、データロボットによる分析を試し、一定の有用性があることが示唆された。しかしながら、最終的には、バッファの条件が異なっても検出対象となる物質はその都度決まっているので、バッファに依存せずに対象試薬の濃度を推定可能な方法を探索する必要もあると考えられた。バッファの種別によらずに共通の重要特徴量の存在の有無を評価するには、バッファ情報を説明変数に含めずに解析を進めるべきであると考えられ、ブラックボックス的な機械学習モデリングは不向きなのではないかと考察された。本データに対しては自然言語

処理に応用されている Transformer 系のモデルの適用も検討したが、上記の理由及び訓練データ数の不足からその適用を断念した。また、常に膨大なサンプルデータが収集できるとは限らない点にも留意した結果、説明変数(波長データ)が多数にも関わらずデータサンプル数自体は限られるので、少ない説明変数、つまり波長データでモデリングを実施する方法に注目した。また、過学習がおこらないように配慮することも重要と考えられた。そこで実際に、SPSS Modeler を用いる統合データ分析の手法を試してみた。その結果、学習データ・テストデータの推定精度が概ね同程度($r=0.5\sim 0.6$)となったことから、過学習は起きていないことが示唆された。最終的に、アセトアミノフェンのデータに関しては、2173 nm、1573 nm、1420 nm、2300 nm などの複数の波長に注目して回帰する手法により、学習・テストデータともに相関係数 $r = 0.6$ 程度の推定ができた。一方、測定感度を考慮して、濃度 $> 0.06\%$ データに限定して再解析したところ、 $r = 0.7$ と、推定精度が向上した。「微分(差分)情報追加」では推定精度は良くならないことがわかり、「正規化スペクトル情報利用」を活用する手法では、2300 nm での正規化では外れ値を除去すれば推定精度が向上していると考えられた。そして、最後に「正規化処理」と「濃度」を合わせて補正した場合の効果も検証したが、検出感度が向上することはなかった。また、系列データであることを考慮した時系列機械学習モデルの適用も試みたが、過学習が生じ、精度を改善するに至らなかった。今後、データ数を増やし更なる検証を重ね精度を改善する必要がある。

(3) ジフェンヒドラミンについては、脂溶性が高い物質であるため、純水に溶解できる濃度に限界があった。そのため、まずはメタノール溶媒に溶解して測定を進めた。ジフェンヒドラミンは、メタノールバッファ中で濃度に対して 1880~2015 nm 付近のバンドが顕著な変化を示した。したがって、このバンド領域を用いた PLS 回帰分析を実施すると $r^2 = 0.8$ 程度の精度で検量モデルの構築が可能であることを確かめた。しかし、このバンドは、生体において水の強いバンドと重なってしまうことからより実用的なバンドの検出が必要である。そこで、機械学習による検量モデル構築を実施した。ジフェンヒドラミンのスペクトルデータに関しては、波形の形状から 1920~1980 nm 帯域が良い特徴量になるかに思われたが、実際は 2250~2350 nm が重要な特徴量となった。特に重要な 2261 nm、684 nm の 2 変数重回帰式により、学習・テストデータともに $r = 0.7$ 程度の推定が可能となり、生体の窓付近でも濃度が推定できる可能性があると考えられた。

総合的に考察すると、濃度推定に有用な特徴的な波長を薬剤ごとに検出可能ではあるものの、推定に最適な波長が「生体の窓」領域内にあるとは限らないため、測定システムの構築にはさらなる検討が必要と考えられた。測定対象となる物質に関して、理想的な波長が「生体の窓」領域内にある場合は高い精度で推定が行える可能性があるが、ない場合は、推定の精度が低くなってしまいう可能性があるのではないかと考察された。

「生体の窓」領域内の測定・推定に関して、さらなる検討を進めたところ、生体を透過する生体の窓領域については、600 nm 付近は濃度に対するバンドの相関は認められなかったが、940 nm 付近に水のバンドと異なり濃度依存的に変化する可能性のあるバンドの存在が認められた。

(4) 上記の測定と同様の手法で、アミロイド を対象とした測定も進めた。アミロイド については、濃度変化のほかに、状態変化による検出の可能性を調査するために、赤外スペクトルおよび近赤外スペクトルの取得を行った。赤外スペクトルは、FT-IR6300 (日本分光製) で、減衰全反射法で行い、4000-100 cm^{-1} までの領域を 256 積算で、4 cm^{-1} 間隔で測定した。近赤外スペクトルは、V670 (日本分光製) を用いて、600-2500 nm を 1 nm 間隔で取得した。解析は、二次微分を行ったのち実施した。濃度変化測定は、濃度を 5 段階程度に変えて検量モデルの構築を試みた。アミロイド を 1~5% の濃度で調製したアミロイド は、近赤外領域では、1400 nm 付近のバンドで赤外領域では、1660 cm^{-1} 付近のバンドで定量可能であることが示された。アミロイド

を約 10 μM に調製し、時間変化スペクトルを測定した。測定温度は 25 とした。4000-100 cm^{-1} のうち 1680 cm^{-1} のアミド に由来するバンドが、時間経過後波数位置がシフトする結果を見出した。状態変化の評価法として本バンドを利用可能であると考えられる。

(5) 以上の測定結果から、現在の NIRS 測定技術には測定限界があるものの、経口服用した薬剤の組織内濃度に関する情報を抽出できる可能性があることが示された。検出感度については、MRS よりも NIRS のほうが圧倒的に高感度であると考えられた。また、今回使用されたジフェンヒドラミンおよびアセトアミノフェンは体内で代謝される可能性もあるため、分子量がさらに小さく、標準投与量が多く、より脳に分布しやすく、体内で代謝されにくい薬剤を選択すれば NIRS で脳内分布を検出できる可能性はあるものと思われる。

(6) まとめ：本研究の研究手法の学術的や社会的意義は、これまでヒトの脳血流測定のみを用いられてきた NIRS 技術を、投与された薬剤の脳内濃度のモニタリングに応用しようとする点であった。研究者らがこれまで PET を用いて実施してきたヒトの薬物服用後の神経受容体占拠率測定では、薬剤の脳内分布を連続的・経時的に定量する手段がないまま、どの時間帯に脳内薬物濃度のピークが来るのかわからないままに測定が行われていた。本研究で提案するケミカル NIRS (chNIRS) 法が確立できれば、PET 測定の測定精度が高くなると期待される。また、そもそも本研究課題でおもな測定対象としていたのは、投与された治療薬等がどれぐらいの濃度で脳に分布しているかを推定する方法ではあったが、他の応用面として、認知症患者における アミロイドおよびタウの沈着を評価することもできるのではないかと期待していた。しかも、アミロイドおよびタウの沈着量は経口服用した薬物の脳内分布よりは高濃度となっている可能性が高く、NIRS 測定方法の対象としては十分に応用可能と考えられ、社会的ニーズも高いと推測された。

この chNIRS 法が実現すれば、薬物動態学の飛躍的發展が期待でき、多くの薬物治療の現場において世界中の患者に貢献できる可能性がある。脳に作用する薬(鎮痛薬、睡眠薬、向精神薬等)に限らず、末梢作用薬(抗生剤、抗がん剤等)の中枢性副作用の評価など、多種多様の薬物に応用が期待できる。現在の臨床薬理学・薬物治療学は「薬物の脳内濃度は測定できない」という前提で構築されてきた。脳内濃度がわからないまま、薬物血中濃度をベースにして中枢神経作用も論じられてきたが、治療計画も血中濃度をベースにして立案されてきた。しかし、薬物の脳内濃度が直接的に体外から測定可能となれば、薬物治療学の理論が基盤から変革される可能性もある。このように、さまざまな薬物の脳内濃度を chNIRS で測定できることは、薬物治療学分野への大きな波及効果をもつものと期待している。

残念ながら、今回の研究課題の期間中に PET 測定を組み合わせた臨床測定まで研究開発を進めることはできなかったが、将来の臨床応用につながる貴重な基礎データを収集することができ、十分に技術的には可能であるとの示唆が得られた。この研究開発の今後の進展が期待される。以上、今回は残念ながら、PET 測定を組み合わせた臨床測定まで研究を進めることはできなかったが、将来の臨床応用につながる貴重なデータを収集することができた。同研究開発テーマの今後の進展が期待される。

<引用文献>

1) Kubo H, et al. Preliminary observation of dynamic changes in alcohol concentration in the human brain with proton magnetic resonance spectroscopy on a 3T MR instrument. Magn Reson Med Sci. 2013;12(3):235-40. doi: 10.2463/mrms.2012-0056.

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 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fukudo S, Kano M, Sato Y, Muratsubaki T, Kanazawa M, Tashiro M, Yanai K.	4. 巻 59
2. 論文標題 Histamine Neuroimaging in Stress-Related Disorders.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Curr Top Behav Neurosci.	6. 最初と最後の頁 113-129
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/7854_2021_262	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 Ezura M, Kikuchi A, Okamura N, Ishiki A, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Kobayashi M, Tano O, Ishiyama S, Nakamura T, Nakashima I, Mugikura S, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M.	4. 巻 13
2. 論文標題 18F-THK5351 Positron Emission Tomography Imaging in Neurodegenerative Tauopathies.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Aging Neurosci.	6. 最初と最後の頁 761010
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2021.761010	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 Morito T, Harada R, Iwata R, Ishikawa Y, Okamura N, Kudo Y, Furumoto S, Yanai K, Tashiro M.	4. 巻 18
2. 論文標題 Evaluation of 18F labeled glial fibrillary acidic protein binding nanobody and its brain shuttle peptide fusion proteins using a neuroinflammation rat model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0287047
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0287047	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田代学、久保均、松田豪、Marcus Maurer、伊藤浩、渡部浩司、佐々木真理
2. 発表標題 MRSを用いたヒト脳内薬物濃度推定法の開発
3. 学会等名 第23回日本ヒスタミン学会
4. 発表年 2022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	久保 均 (Kubo Hitoshi) (00325292)	福島県立医科大学・保健科学部・教授 (21601)	
研究分担者	石川 大太郎 (Ishikawa Daitaro) (20610869)	東北大学・農学研究科・准教授 (11301)	
研究分担者	藤井 智幸 (Fujii Tomoyuki) (40228953)	東北大学・農学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	渡部 浩司 (Watabe Hiroshi) (40280820)	東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授 (11301)	
研究分担者	松原 佳亮 (Matsubara Keisuke) (40588430)	秋田県立大学・システム科学技術学部・准教授 (21401)	

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
---------	---------