

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 5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22790517

研究課題名（和文） COX選択的PETイメージングプローブの開発

研究課題名（英文） *In vivo* evaluation of ¹¹C-labeled 2-arylpropionic acid as a PET probe for COXs in neuroinflammation.

研究代表者

宿里 充穂 (SHUKURI MIHO)

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：20525571

研究成果の概要（和文）：

Cyclooxygenase (COX) イメージング剤の開発を目的として、非ステロイド性抗炎症薬のうち2-アリアルプロピオン酸類を中心に¹¹C標識PETプローブ化を行い、LPS誘発脳内炎症モデルラットを用いたPET撮像の結果、COX-1選択的なケトプロフェンの誘導体の¹¹C標識体(¹¹C-KTP-Me)が特に炎症領域の特異的描出に優れることを見出した。さらに、¹¹C-KTP-Meはミクログリアの活性化に伴うCOX-1の変化を特異的に認識し、ミクログリア特異的マーカーとして有用である可能性が示唆された。また、サルにおいても同様に脳内炎症への集積が確認され、代謝動態もプロトラーサーとして適切なものであったため、今後、ヒトを対象とした臨床応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：

In order to develop the imaging agent for the *in vivo* monitoring of COXs activity and/or expression, a series of 2-arylpropionic acid derivatives of NSAIDs were labeled with ¹¹C. Among them, we found that ¹¹C-labeled ketoprofen-methyl ester (KTP-Me), its acid form rather specific to COX-1, showed superior sensitivity to inflammation of rat brain. In addition, our results suggest that ¹¹C-KTP-Me recognize the changes of COX-1 expression in brain, and provide new evidence for the specific imaging of microglial activation. PET study in monkeys also showed the high accumulation of ¹¹C-KTP-Me in neuroinflammatory area. The safety, biodistribution and kinetics of ¹¹C-KTP-Me in both rats and monkeys indicate that it should be acceptable for the use of study in human.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2010年度 | 2,200,000 | 660,000 | 2,860,000 |
| 2011年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,200,000 | 960,000 | 4,160,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：シクロオキシゲナーゼ、非ステロイド性抗炎症薬、PET、脳炎症、ミクログリア、神経変性疾患、LPS、アラキドン酸カスケード

1. 研究開始当初の背景

炎症、発熱作用を示すプロスタグランジンの産生酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) は疼痛、関節リウマチなどの炎症性疾患や腫瘍の増殖等に強く関与している。また、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患においても COX の関与が報告されている¹⁾。COX には 2 種類のアイソザイムが存在し、従来 COX-1 は構成的、COX-2 は炎症誘発的に発現すると考えられている。しかしながら、遺伝子欠損マウス等を用いた最近の研究では、“炎症=COX-2” といった通説に反して COX-1 もまた炎症の発症において重要であるとの報告もあり、中枢神経系におけるこれら COX アイソザイムの機能的役割については未解明な点が多い²⁾。特定分子の機能と局在を *in vivo* で非侵襲的に計測することができる Positron Emission Tomography (PET) は、脳機能研究に有用なイメージング手法である。COX 特異的 PET イメージングが可能となれば様々な疾患における COX 機能の解明、診断・治療薬への応用が期待される。また、近年 ES 細胞や iPS 細胞が樹立され、再生医療技術は目覚しく発展している。しかし、臨床応用に際しては免疫拒絶反応や移植細胞の癌化等の問題が残されており³⁾、移植後におけるこれら有害事象の診断技術に対するニーズも高い。腫瘍化や免疫拒絶反応により生じる炎症には COX が密接に関与しており、COX 特異的イメージングは再生医療の実現化において欠くことのできない診断技術である。これまでにも、COX 選択的阻害剤のポジトロン核種標識化に関する報告がいくつかあり⁴⁾、その多くは COX-2 特異的イメージングを目指したものであったが、脳内炎症に特異的な *in vivo* イメージングに成功した例はなかった。

<参考文献>

¹⁾ Choi SH et al. *Trends Pharmacol Sci.* 30(4): 174-81, 2009.

²⁾ Bosetti F et al. *J Neurochem.* 102(3): 577-86, 2007.

³⁾ Borlongan CV et al. *Neurol Res.* 18(4): 297-304, 1996.

⁴⁾ de Vries EF. *Curr Pharm Des.* 12(30): 3847-56, 2006.

2. 研究の目的

本研究では、アルツハイマー病の発症予防効果や治療効果が報告されている NSAIDs の中から、2-アリアルプロピオン酸類に着目し、脳内炎症イメージングが可能な COX 特異的 PET プローブの開発を行うこととした。2-アリアルプロピオン酸類・NSAIDs には COX アイ

ソザイム、それぞれに対する阻害活性強度および選択性の異なる化合物が多数存在する。我々は、従来の“炎症=COX-2”との概念にとらわれず COX-1 にも焦点をあて PET プローブの開発を行うために、2-アリアルプロピオン酸類の特性を活かし、COX 選択性が様々な¹⁴C 標識 NSAIDs について脳内炎症イメージング剤としての有用性評価を行うこととした。さらに、有用性が確認されたものについては COX アイソザイム選択性および動態を明らかにし、脳内炎症反応との関連性について知見を得ようとした。また、最終的には、霊長類を用いた評価を行い、臨床応用の可能性について検討することとした。

3. 研究の方法

【動物】

● COX 遺伝子欠損マウス

12-14 週令の雄性 COX-1 遺伝子欠損マウス (COX-1^{-/-})、COX-2 遺伝子欠損マウス (COX-2^{-/-}) および対応する野生型マウス (COX-1^{+/+}, COX-2^{+/+}) は米国タコニック社より購入して実験に用いた。

● 脳内炎症モデルラットの作成

8-10 週令の雄性 SD ラットをペントバルビタール (50 mg/kg, i.p.) により麻酔し、後頭部から頸背部を除毛し、イヤバーにより脳定位脳固定装置 (SR-6N、ナリング社) に保定した。投与座標は、ブレグマとラムダの座標を測定し、ブレグマより caudal (縦) 0.2 mm, lateral (横) 3.2 mm, ventral (深さ) 5.5mm の位置とし、線条体内に置くこととした。座標測定後、頭骨に電気ドリルで穴を開け、10 μ L マイクロシリンジ (26 ゲージニードル、ハミルトン社) を留置した。LPS は 0.5 μ g/ μ L の濃度で生理食塩水に溶かし、オートインジェクター装置 (室町機械株式会社) を用いて流速 0.2 μ L/min で 5 分間の注入を行った。投与後 5 分間はシリンジをそのまま留置し薬物を拡散させた。注入後、切開部の縫合を行い、麻酔からの回復を待って飼育ケージへ戻した。

● パーキンソン病 (PD) モデルサル

京都大学再生医科学研究所において ES 細胞からドパミン産生神経を分化誘導し、線条体内に移植した PD モデルカニクイザルを用いた。また、代謝物解析実験には、正常アカゲザルを用いた。

【PET 撮像実験】

小動物用 PET (microPET Focus220、シーメンス社) を用い、頭部を対象とした PET 撮像実験を行った。シンチレーションに高分解能 LSO クリスタルを使用し、空間分解能は視野

中心で 1.4 mm を有する。ラットにあらかじめ尾静脈ルートを残置しておき、1.5 %イソフルラン麻酔下で microPET のベッド上に保定を行った。PET プローブ (約 70 MBq/Rat) は 1 mL 生理食塩水に溶解させて調整を行い、尾静脈ルートより 10 秒間かけて投与した。投与と同時に 45 分間にわたるダイナミックスキュンを開始し、3D リストモードによるデータ収集を行った。サルの撮像においては、プロポフォル麻酔科にて静脈ルートを確認した後に、アクリル製頭部固定装置にイヤバーを指標にして PET 装置への固定を行った。頭部を対象とした 30 分間のトランスミッションスキュンの後に、PET プローブ (37 MBq/kg) を静脈ラインから 10 秒間かけて投与し、投与と同時に 90 分間のダイナミックスキュンを実施した。すべての収集データは、2D filtered back projection 法 (ramp フィルタ) を用いて画像再構成を行った。画像解析には、PET プローブを投与 5 分後から 45 分後までの加算平均画像を作成して用いた。放射エネルギーは、投与時刻を標準時刻として減衰補正 (C-11: 半減期 20.4 分) を行い、組織への放射能集積量は標準摂取率 Standardized uptake value (SUV) として算出した。SUV とは、組織 1 mL の放射能濃度 / 体重 1g あたりの放射能濃度である。

【Ex vivo オートラジオグラフィ実験】

PET プローブ (20 MBq/mice) は 0.1 mL 生理食塩水に溶解させて調整を行い、1.5 %イソフルラン麻酔下においてマウス尾静脈ルートより 10 秒間かけて投与した。投与から 15 分後に 3.0 %イソフルラン麻酔下において生理食塩水による灌流を行い、脳組織を速やかに摘出した後、氷冷条件下にてブレインマトリックス (RBM-2000C, ASI instruments 社) を用いて 1 mm の脳切片を作成した。脳切片はイメージングプレート (BAS-SR2040; Fuji Photo Film Co.) に 1 時間の露光を行い、Bio-Imaging Analyzer (FLA-7000IR; Fuji Photo Film Co.) にてオートラジオグラムを作成した。オートラジオグラム画像上に ROI を設定し、各 ROI の放射能濃度 (PSL/mm²) を定量解析した。また、各脳切片の放射能を γ カウンターで計測しておき、投与量、組織湿重量あたりの集積率 (%Dose/g) を求め、オートラジオグラムの定量解析値の補正に用いた。

【免疫組織化学染色】

3.0 % イソフルラン麻酔下においてマウスまたはラットを安楽死させた後、生理食塩水による灌流を行い脳組織を速やかに摘出した。ドライアイスパウダーにて凍結させ、クライオスタッドを用いて、厚さ 20 μm の凍結切片を作製した。2 % パラホルムアルデヒド

液に 10 分間浸して固定を行った後に、免疫組織化学的染色を実施した。インキュベーションバッファーとしては 0.1 M PBS-T を用い、COX-1 抗体 (1:500) または COX-2 抗体 (1:500) と OX-42 抗体 (1:1000)、GFAP 抗体 (1:1000) または NeuN 抗体 (1:1000) との混合液と 4°C にてオーバーナイトの反応を行った。その後、Cy3-標識二次抗体 (1:500) と Alexa Fluor 488 (1:500) との混合液と室温にて 1 時間反応させた。染色像の観察には、コンフォーカル顕微鏡 (Olympus Optical 社) を使用した。

4. 研究成果

①¹⁴C 標識 NSAIDs ライブラリの網羅的評価

10 種類以上の 2-アリアルプロピオン酸類・NSAIDs、およびその誘導体の ¹⁴C 標識化を行い、脳内移行性が確認された NSAIDs・メチルエステル体の ¹⁴C 標識物、7 種類について LPS 誘発脳内炎症モデルラットを用いた PET 撮像実験を実施した。その結果、COX-1 に対して選択的な阻害活性を有する Indomethacin、Ketoprofen、Flurbiprofen 等を基本骨格とする PET プローブが、脳内の炎症部位に高い集積を示した。これらの PET プローブ集積は、非標識体 (10 mg/kg) の同時投与によってブロックされることから、特異結合成分を含むものであることが確認された。その一例として、¹⁴C-Ketoprofen-methyl ester (KTP-Me) の結果を図 1 に示す。

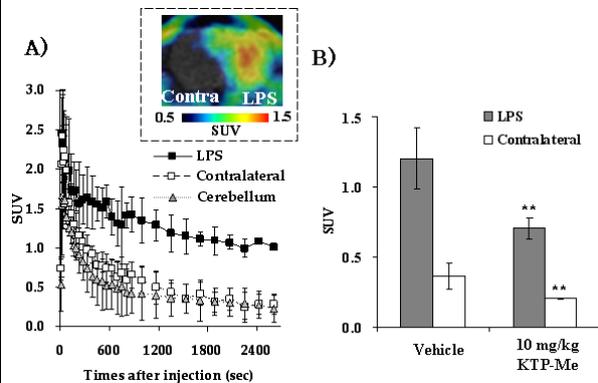


図 1. LPS 注入 1 日後のラット脳における ¹⁴C-KTP-Me PET 画像および Time Activity curve A) と非標識体の同時投与による集積変化 B) Data are expressed as mean±SD (Vehicle, n=5; 10 mg KTP-Me, n=4), **p<0.01; unpaired t-test.

また、ラット 脳内の炎症領域への各 PET プローブの集積値と、リード化合物となる NSAIDs の COX-1、COX-2 選択性について解析したところ、集積値と COX-1 阻害活性強度との間には正の相関傾向が認められたが、COX-2 阻害活性強度とは有意な相関は認められなかった (図 2)。したがって、COX-1 に選択性の高い NSAIDs が脳内炎症イメージング剤として有用である可能性が示唆された。

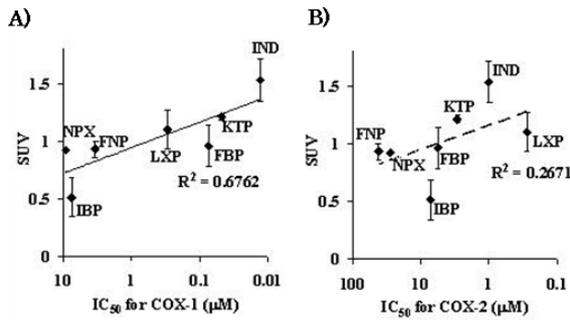


図2. ^{11}C 標識 NSAIDs・メチルエステル体の LPS 誘発炎症領域への集積値とリード化合物の COX-1 阻害活性強度 A)、COX-2 阻害活性強度 B) との関係 IND, Indomethacin; KTP, Ketoprofen; FBP, Flurbiprofen; LXP, Loxoprofen; FNP, Fenoprofen; IBP, Ibuprofen; NPX, Naproxen.

② ^{11}C -Ketoprofen-methyl ester の集積機序 代謝物解析や炎症部位に対する特異性に関する検討の結果、 ^{11}C -Ketoprofen-Methyl ester (KTP-Me) が最も優れた PET プローブであることが確認された。リード化合物となる Ketoprofen は、in vitro 実験条件下では COX-1 選択的阻害剤 (IC_{50} for COX-1=0.047 μM , for COX-2=2.9 μM) であることが報告されているが、 ^{11}C -KTP-Me の in vivo イメージング条件下における COX 選択性を明らかにするために COX 遺伝子改変マウスを用いた Ex vivo オートラジオグラフィ実験を実施した。その結果、 ^{11}C -KTP-Me の集積は COX-1 欠損マウス脳内において有意に低下するが、COX-2 欠損マウス脳内においては変化しないことが明らかとなった(図 3)。したがって、 ^{11}C -KTP-Me は脳内において COX-1 に対して高い選択性を示す PET プローブであることが検証された。

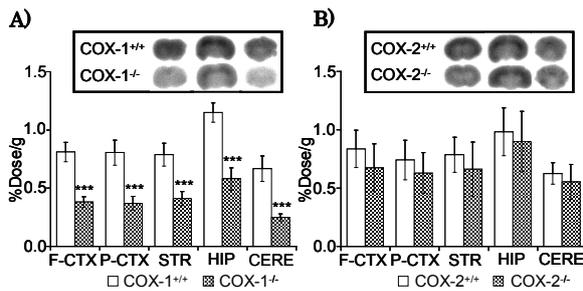


図3. COX-1、COX-2 遺伝子欠損マウスにおける ^{11}C -KTP-Me の脳内集積の変化 F-CTX, frontal cortex; P-CTX, parietal cortex; STR, striatum; HIP, hippocampus; CERE, cerebellum. Data are expressed as mean \pm SD (n=6), ***p<0.001 unpaired t-test.

次に、脳内の炎症過程において ^{11}C -KTP-Me が認識する細胞種を明らかにするために、LPS 誘発脳内炎症モデルラットを用いて免疫組織化学的染色実験を実施した。その結果、

LPS 注入 1 日後の線条体においては、ミクログリア、アストロサイトともに活性化されることが判明したが、COX-1 はミクログリアにおいてのみ発現していることが確認された。一方、神経細胞は COX-1、COX-2 ともに発現していたが、その程度は正常側と比べて有意な差は認められなかった(図 4)。さらに、脳内炎症過程における ^{11}C -KTP-Me の集積を PET で経時的に測定したところ、集積の亢進は LPS 注入 6 時間後で既に認められ、1 日後をピークとした極めて早期の段階における変化であった(図 5)。ミクログリアの活性化も同様に 1 日後をピークとした早期の段階に認められる反応であることが確認され、 ^{11}C -KTP-Me 集積と COX-1 を発現する活性化ミクログリアの経時変化は極めてよく一致していた。以上の結果から、 ^{11}C -KTP-Me はミクログリアの活性化に伴う COX-1 の発現の増加、または活性亢進を特異的に認識していることが強く示唆された。

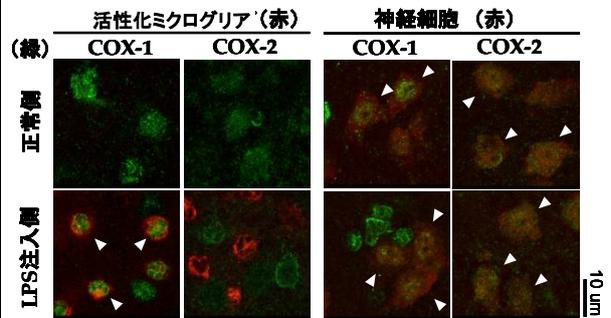


図4. LPS 注入 1 日後のラット脳における細胞特異的な COX 発現パターン

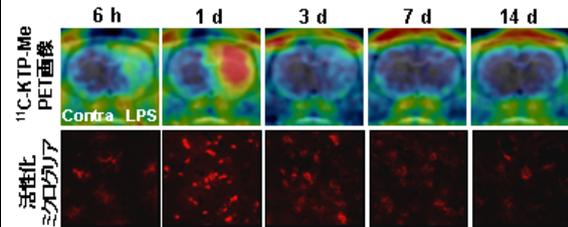


図5. LPS 注入後の経時的な ^{11}C -KTP-Me 集積の変化と活性化ミクログリア細胞の変化

③炎症診断用薬剤としての有用性に関する評価 (^{11}C -PK11195 との比較)

^{11}C -KTP-Me が新規の脳内炎症診断用薬剤として有用であるか否かについて、脳内炎症マーカーとして既に広く用いられている ^{11}C -PK11195 と比較を行った。その結果、 ^{11}C -PK11195 の集積亢進は LPS 注入 1 日後から認められたが、7 日後にピークを示した後も持続するという ^{11}C -KTP-Me とは異なる経時変化を示した。また、 ^{11}C -PK11195 が認識するトランスロケーター蛋白の発現は 1 日後では活性化ミクログリアに、7 日後ではアストロサイトにおいて確認された。

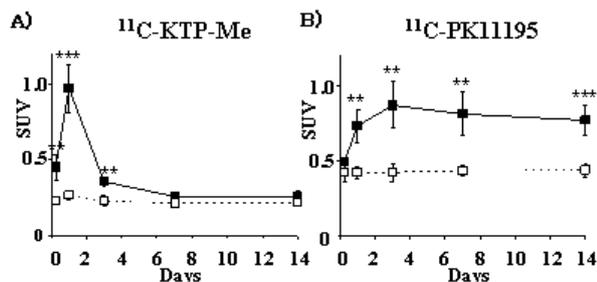


図 6. LPS 注入後の経時的な ^{11}C -KTP-Me 集積 (A) と ^{11}C -PK11195 集積 (B) の変化の比較 ■ LPS, □ Contralateral. Data are expressed as mean \pm SD (n=4), **p<0.01, ***p<0.001 unpaired t-test.

以上の結果から、 ^{11}C -KTP-Me の方が ^{11}C -PK11195 と比べて活性化ミクログリア特異的であるという点において認識する細胞の選択性に優れており、同時に早期の段階での炎症を描出できる有用な PET プローブであることが強く示唆された。

④ 霊長類を用いた臨床応用への可能性に関する検討

パーキンソン病 (PD) モデルカニクイザルを用い、 ^{11}C -KTP-Me が脳内炎症マーカーとして ES 細胞移植後の細胞生着の評価、特に免疫拒絶反応の有無の診断に有用であるかについて検討を行った。ES 細胞移植後の PD モデルカニクイザル脳の MRI 画像において、移植 1.5 ヶ月後では移植箇所強い信号が確認されるが、3 ヶ月後には完全に消失している個体が存在した。この個体においては、移植細胞が免疫拒絶により排除された可能性が示唆された。この個体について ^{11}C -KTP-Me の脳内集積について検討した結果では、1.5 ヶ月後の PET 画像において既に移植細胞周辺に高い集積が確認されていた (図 5)。PET 画像上で ^{11}C -KTP-Me 集積の高かった ES 細胞移植周辺部位と線条体全域に ROI を設定し、定量解析を行った結果、ES 細胞周辺への約 30% 増加していることが判った。また、霊長類における代謝動態を確認するために、アカゲザルに ^{11}C -KTP-Me を投与し、投与後経時的に採取した血液サンプルを用いて TLC による解析を行った。その結果、投与 1 分後以降のサル血漿中では ^{11}C -KTP-acid 体が RI 主成分として検出され、 ^{11}C -KTP-Me は脳内に移行した後に、COX に結合する活性本体である ^{11}C -KTP-acid に変換されるプロトラーサーとして有用であることが示唆された。

【総括】

COX-1 選択的 PET プローブとして ^{11}C -Ketoprofen-Methyl ester (KTP-Me) を開発し、ミクログリアの活性化を特異的に捉え

ることが可能な脳炎症診断用ツールとして極めて有用である可能性を見出した。この知見は、COX-1 が活性化ミクログリアに特異的なマーカーとなり得ることを示すと共に、脳炎症過程における COX-1 の機能を示唆し、脳炎症と神経変性疾患における COX の機能を明らかにする上で大変重要な成果であると考えられる。また、霊長類における有用性が確認されたことから、今後、 ^{11}C -KTP-Me を臨床研究、および診断・治療の分野で広く活用することが期待できる。

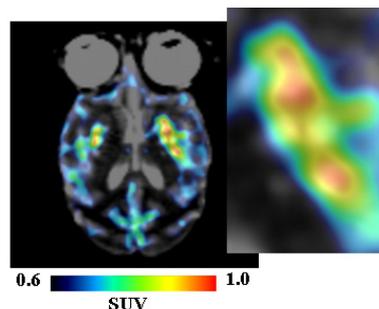


図 5. ES 細胞移植 1.5 ヶ月後の ^{11}C -KTP-Me PET 画像

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 4 件)

1. Miho Shukuri, Misato Takashima-Hirano, Keiko Tokuda, Tadayuki Takashima, Kiyoshi Matsumura, Osamu Inoue, Hisashi Doi, Masaaki Suzuki, Yasuyoshi Watanabe, Hirota Onoe. In vivo expression of cyclooxygenase-1 in activated microglia/macrophages during neuroinflammation visualized by PET with ^{11}C -Ketoprofen-methyl ester. *J Nucl Med.* 52, 1094-1101, 2011. (査読有)

2. 宿里充穂, 高島好聖, 尾上浩隆 「 ^{11}C 標識非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) による脳炎症のイメージング」 PET ジャーナル 15 巻 28-30 項, 2011 年 (査読無)

3. 宿里充穂, 高島好聖, 徳田景子, 松村潔, 土居久志, 鈴木正昭, 渡辺恭良, 尾上浩隆 「脳内 COX-1 を標的分子とした活性化マクログリアのイメージング」 日本分子イメージング学会機関誌 5 巻 13-16 項, 2011 年 (査読無)

4. Misato Takashima-Hirano, Miho Shukuri, Tadayuki Takashima, Miki Goto, Yasuhiro Wada, Yasuyoshi Watanabe, Hirota Onoe, Hisashi Doi, Masaaki Suzuki. General Method for the ^{11}C -labeling of

2-arylpropionic acids and their esters: construction of a PET tracer library for a study of biological events involved in COXs expression. *Chem. Eur. J.* 16, 4250-4258, 2010. (査読有)

[学会発表] (計 9 件)

1. Miho Shukuri, Misato Takashima-Hirano, Keiko Tokuda, Kiyoshi Matsumura, Hisashi Doi, Masaaki Suzuki, Yasuyoshi Watanabe, Hirotaka Onoe. "Cyclooxygenase imaging in neuroinflammation and neurodegenerative diseases" The 14th Conference of Peace through Mind Brain Science, Hamamatsu, February 14-16, 2012. (招待講演)

2. Miho Shukuri, Misato Takashima-Hirano, Keiko Tokuda, Kiyoshi Matsumura, Hisashi Doi, Masaaki Suzuki, Yasuyoshi Watanabe & Hirotaka Onoe. "Imaging of activated microglia by PET with ^{11}C -labeled Ketoprofen-methylester" EANM' 11, Birmingham, UK, October 15-19, 2011. (口頭)

3. Miho Shukuri, Misato Takashima-Hirano, Keiko Tokuda, Kiyoshi Matsumura, Hisashi Doi, Masaaki Suzuki, Yasuyoshi Watanabe & Hirotaka Onoe. "Cyclooxygenase-1 expression in activated microglia/macrophages during neuroinflammation" The 10th World Congress on Inflammation, Paris, June 25-29, 2011. (ポスター)

4. Miho Shukuri, Misato Takashima-Hirano, Keiko Tokuda, Kiyoshi Matsumura, Miki Goto, Hisashi Doi, Masaaki Suzuki, Yasuyoshi Watanabe & Hirotaka Onoe. "A novel PET probe, ^{11}C -ketoprofen-methyl ester, targeting cyclooxygenase-1 in the brain" 2011 SNM Annual Meeting, San Antonio, Texas, June 4-8, 2011. (口頭)

5. 宿里充穂、高島好聖、徳田景子、松村 潔、土居久志、鈴木正昭、渡辺恭良、尾上浩隆「PET イメージングによる脳内炎症過程における COX-1 の機能解析 -新規 PET プローブ ^{11}C -Ketoprofen-methyl ester を用いた検討-」第 32 回 日本炎症・再生医学会、京都、2011 年 6 月 2-3 日 (ポスター)

6. 宿里充穂、高島好聖、徳田景子、松村 潔、土居久志、鈴木正昭、渡辺恭良、尾上浩隆「LPS 誘発脳内炎症における活性化マイクログリアのイメージング」第 6 回日本分子イメージング学会学術集会、神戸、2011 年 5 月 26-27 日 (ポスター、最優秀発表賞受賞)

7. 宿里充穂、高島好聖、徳田景子、松村 潔、後藤美樹、土居久志、鈴木正昭、渡辺恭良、尾上浩隆. [^{11}C] Ketoprofen-methyl ester の COX isoform 選択性に関する検討、第 50 回日本核医学会学術総会、埼玉、11 月 10-13, 2010. (口頭)

8. Miho Shukuri, Misato Takashima-Hirano, Keiko Tokuda, Kiyoshi Matsumura, Miki Goto, Hisashi Doi, Masaaki Suzuki, Yasuyoshi Watanabe, Hirotaka Onoe. " ^{11}C -Ketoprofen-methyl ester as a Novel Cyclooxygenase-1 Specific PET Probe for Imaging of Neuroinflammation." World Molecular Imaging Conference, Kyoto, Sep. 8-11, 2010. (口頭)

9. Miho Shukuri, Misato Takashima-Hirano, Miki Goto, Tadayuki Takashima, Keiko Tokuda, Yasuyoshi Watanabe, Hisashi Doi, Masaaki Suzuki, and Hirotaka Onoe "COX imaging by PET with ^{11}C -labeled nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)" WorldPharma2010, Copenhagen, Denmark, July 17-23, 2010. (ポスター)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

1. プレスリリース：解熱・鎮痛作用を示す薬に目印をつけ、体内での可視化に成功—PET 分子イメージングで抗炎症薬の体内の動きを見る—、2010 年 3 月 9 日

2. プレスリリース：脳内炎症の発症の仕組みを解く酵素 COX-1 のライブイメージングに成功—COX-1 を選択的に認識する PET プローブを開発—、2011 年 6 月 17 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宿里 充穂 (SHUKURI MIHO)

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：20525571