

平成 28 年 12 月 6 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013 ~ 2015

課題番号：25242070

研究課題名 (和文) 神経保護活性漢方薬成分のPET分子プローブ化

研究課題名 (英文) Development of PET probes of neuroprotective molecular components in oriental medicines

研究代表者

鈴木 正昭 (SUZUKI, Masaaki)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・能機能画像診断開発部・特任研究員

研究者番号：90093046

交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 33,800,000 円

研究成果の概要 (和文) : ギンゴライドはイチョウ葉エキスの神経保護活性成分であり認知症治療薬として有望視されている。しかしギンゴライドB(GB)はPETイメージングにより脳移行性を示さない。本研究により、脂溶性を高めたGBのベンジル誘導体は、もとのGBよりもPAF受容体に対して高い結合親和性を示し、¹¹C標識体はサル脳に対して透過性を有するとともに、ラット脳に対してもP糖蛋白質阻害剤の投与下高い透過性を示した。続いて、BBBに発現する糖輸送体の活用による脳透過性の賦活を期待し、糖を架橋したプロドラッグの合成に成功した。さらに、朝鮮人参エキス成分ジンセノサイドの¹¹C標識化のためのモデル前駆体の合成法を確立した。

研究成果の概要 (英文) : The ginkgolide is the most attractive components of the ginkgo biloba extracts, possessing neuroprotective effects. It has been reported that ginkgolide B (GB) shows almost no brain permeability as judged by PET molecular imaging. Here, we have found that the GB benzyl derivative with enhanced hydrophobicity shows higher binding affinity for PAF receptor than GB and that the corresponding ¹¹C-labeled methylbenzyl GB exhibits monkey-brain permeability to some extent and high brain uptake for the rat after pre-administration of P-glycoprotein inhibitor. Moreover, in expectation of further higher uptake of GB into the brain, we have synthesized a new prodrug linked with glucose as a substrate for a glucose transporter expressed in the blood-brain barrier. In addition, we have established the synthesis of boron and stannyl precursors of dipterocarpol submitted for our-devised rapid C-[¹¹C]methylation, eventually with an aim to synthesize a ¹¹C-labeled ginsenoside.

研究分野：生体分子科学・生物分子化学

キーワード：¹¹C標識 PET分子イメージング ギンゴライド&ジンセノサイド 脳移行性 糖輸送体

1. 研究開始当初の背景

イチョウ葉エキスは、記憶力の減退や抗鬱、めまい、耳鳴り、痴呆の治療に有効であり、ドイツをはじめ世界 55 カ国では EGb-761 の商標で医薬品として販売されているが、我が国では有効成分が立証できていないために健康食品として扱われている。その含有成分であるギンゴライド類 (GA, GB, GC, GJ, GM) は 5 員環 6 個からなるかご型ジテルペンであり、構造は水酸基の数および置換位置により特徴づけられる。ギンゴライド類は、血小板活性化因子受容体 (PAFR), グリシン受容体, GABA_A 受容体, 5-HT₃ 受容体アンタゴニストとして、あるいは β -アミロイドの集積により誘発される細胞死を阻害する作用を示すことが知られている。

朝鮮人参として知られるオタネニンジンが属するトチバニンジン (栃葉人参) 属は学名で *Panax* と呼ばれ、ギリシア語で「全てを癒す」という意味をもつ。主に根が生薬に重用されており、薬用成分としてジンセノサイドを含む。抗酸化作用、抗炎症作用、抗神経変異作用、抗発癌作用などが認められ、またアルツハイマー病やパーキンソン病などの認知症治療薬としても有効であるが、それらの作用機構は現在の医学、科学技術からしても未だに解明されていない。

陽電子断層撮影法 (PET) は、ポジトロン放出核種 (^{11}C , ^{18}F など) で標識された化合物を体内に投与し、PET カメラ (γ 線検出器) によりこの標識化合物から放出される γ 線を外部から計測し、コンピューターによる画像解析により、動物からヒトまでの体内動態を画像化する技術である (図 1)。本法を活用す

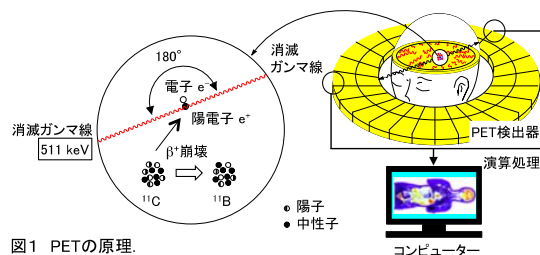


図1 PETの原理。

る分子プローブの概念に基づき *in vivo* 系での薬物動態・標的分子機能評価につなげることができる。中西らは、ギンゴライド B (GB) の C(7) 位を ^{18}F で置換した PET プローブ合成を行い、マイクロ PET 画像によるラット動態解析から GB のラット脳への移行性が乏しいことを示している。なお、C(7) 位フッ素化 GB は PAF 受容体に対して GB と同様の阻害作用を示す。

一方、我々はこれまでに ^{11}C 標識 PET トレーサーの合成のために、ヨウ化メチルとスズあるいはホウ素化合物とのパラジウム 0 価錯体を用いるクロスカップリング反応により、温和な条件下、わずか 5 分で進行する高速 C-メチル化反応を開発した (図 2) ^{発表論文}。この新標識法を応用して生命機能の解明に重要な多くの高機能リガンドが創製されている。

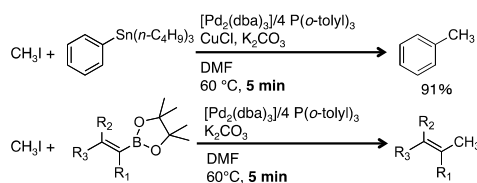


図2 トリブチルスタニラン前駆体あるいはホウ素前駆体を用いる sp^2 (アリール、ビニル)- sp^3 型高速 C-メチル化反応。

2. 研究の目的

(1) 血液脳関門 (BBB) 透過性ギンゴライド B 誘導体およびジンセノサイドの PET プローブ化：漢方薬の含有主成分であるギンゴライドおよびジンセノサイドの脳疾患への応用をめざした脳移行型薬剤の開発を進めるために短寿命放射性核種 (^{11}C あるいは ^{18}F) で標識した化合物を開発する。

(2) 脳移行性の評価： ^{11}C あるいは ^{18}F 標識体の PET イメージングにより評価する。

3. 研究の方法

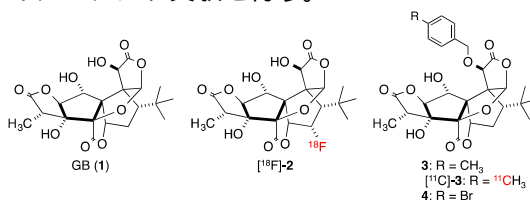
本研究の推進には、1) 薬効の向上および特異性獲得に向けた分子設計、2) 薬効メカニズムの解明、3) PET プローブ化、4) 生体を用いた分子イメージング研究による薬物動態解析等が必要である。具体的に、以下の方法により研究を行った。

(1) PET イメージングによる ^{18}F 標識 GB および高疎水性 ^{11}C 標識 GB の脳内移行性の比較評価

GB 構造 (1) に含まれる 10 位水酸基をベンジルエーテル構造に変換して脂溶性を高める。後の PET 研究を意図して、メチルあるいは臭素を置換したベンジル基で修飾した 2 種類の化合物 (3, 4) を設計し、合成する。

GB の ^{11}C 標識化には高速 C- [^{11}C] メチル化反応を活用する。

サイクロトロンおよびホットセル内の自動合成装置を利用して ^{11}C (あるいは ^{18}F) 標識化を行い、動物用 PET カメラを用いて PET イメージング実験を行う。



(2) BBB に発現する糖輸送体 (グルコーストランスポーター) を活用したギンゴライドのプロドラッグの設計と合成

GB の薬効 (脳保護作用) の増強を期待し、脂溶性の向上に頼らない方法論により GB を脳内に十分に移行させるために BBB に発現する糖輸送体の活用を図る。キャリアー分子としての D-グルコースを選択し、加水分解によ

る薬剤の再生を考慮してグルコースのヘミアセタール（1 位）水酸基へのギンゴライド付加体を基本構造とし，GB・グルコース連結体を設計，合成する。なお，GB・グルコース連結体は，脳内へ移行したのち糖加水分解の代謝を受けて GB 誘導体が再生することが期待される。同時に，GB よりも水酸基含有数が少ない GA のグルコース（保護）連結体も合成する。

GB(あるいは GA)・グルコース連結体の脳内移行性および脳内分布の PET イメージング解析を行う。

(3) 朝鮮人参から抽出され，特に脳機能保護効果の強い化合物 K および関連ジンセノサイドの ^{11}C 標識化

ジンセノサイドはグルコースが結合したステロイドグリコサイド化合物であり約 30 種類の朝鮮人参由来物質が確認されている。安価に入手できるオタネニンジンおよびクセツニンジンから，抽出，酵素処理および精製を組み合わせるプロトパナキサジオール類である C-K, G-Rh₂ および Ppd を純度よく得る方法を草案し，検討する。

ジンセノサイドの基本ステロイド骨格の C(24)，C(25) 位二重結合部位に置換した C(26)，C(27) 位メチル基を ^{11}C 標識候補位置とし（図 3），これまでに開発したビニル炭

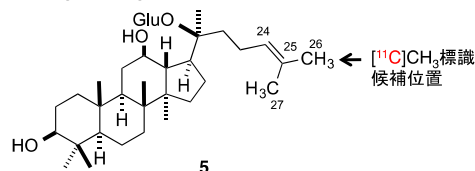


図3 ジンセノサイド(化合物K, 5)の構造と ^{11}C 標識候補位置。

素への高速 C - ^{11}C メチル化反応を活用した標識化を行う。朝鮮ニンジンエキス中のジンセノサイド類の ^{11}C 標識 PET プローブの合成を目標とし，市販の dipterocarpol の 3 位カルボニルの還元体（ ^{11}C 12-デオキシジンセノシド，図 4）を合成標的モデル化合物とした。

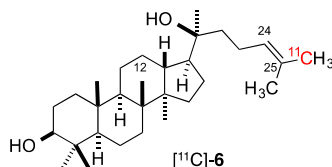


図4 合成標的とする ^{11}C 標識12-デオキシジンセノサイド(^{11}C -6)

4. 研究成果

(1) PET イメージングによる ^{18}F 標識 GB および高疎水性 ^{11}C 標識 GB の脳内移行性の比較評価

PAFR のアンタゴニストである ^3H WEB2086 を指標にした結合阻害実験により，メチルあるいは臭素をパラ位置換したベンジル基で

修飾したギンゴライドの PAFR に対する結合活性がもとの GB より 10 倍増加し，同時に 10 位水酸基への修飾は活性には影響しないことがわかった。

ラット脳梗塞モデル(PIT モデル)により GB が脳梗塞発症後の梗塞の進行を顕著に抑制し，その効果はベンジル化体 3 に対しても観察された。その GB の示す神経細胞保護作用機構として，NMDA 型グルタミン酸受容体のグリシン結合部位への GB の競合的結合により Mg^{2+} が介在するグルタミン酸誘導型 Ca^{2+} 流入による神経細胞死が抑制されることが判明した（論文投稿中）。

高速 C - ^{11}C メチル化反応を活用し，高疎水性ギンゴライド誘導体 3 に対応するスズ標識前駆体 7 を用いて，放射化学的収率 30-40%，総放射能 2.3-3.3 GBq，比放射能 12-45 GBq/ μmol ，放射化学的純度 95-98%，化学的純度 99% で目的とする ^{11}C -3 が得られた（図 5）。

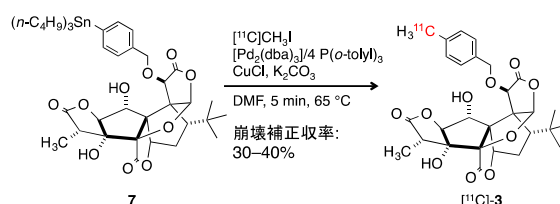


図5 高速 C - ^{11}C メチル化反応によるギンゴライド高疎水性誘導体(Bn-GB, ^{11}C -3)の ^{11}C 標識化

GB と同等の PAFR への結合親和性を示すフルオロ GB は対応する C(7)位トリフラート体による ^{18}F アニオンの求核的置換反応により ^{18}F 標識体 ^{18}F -2 を合成した。

^{18}F 標識 GB (^{18}F -2) および ^{11}C 標識高疎水性 GB 誘導体 (^{11}C -3) の正常小・中動物を用いた PET イメージング解析の結果， ^{11}C -3 はサル脳にわずかに移行したが，ラット脳には ^{18}F -2 とともに脳内移行性が全く観測されなかった。

移行性に乏しい要因の一つとして BBB に発現する異物の細胞外排出ポンプ（P 糖タンパク質，P-gp）の発現が想定され，この P-gp が高発現した膜を用いた *in vitro* 系膜透過性実験が行われた結果，3 の基底膜側から頂端膜側への輸送速度が頂端膜側から基底膜側への輸送速度よりも大きいことが示され，P-gp の基質であることが示唆された。

P-gp の阻害剤であるシクロスポリン A の前投与後に ^{18}F -2 あるいは ^{11}C -3 を静脈内投与したときの各臓器における SUV（画像で計測される放射能を投与量と体重で補正した値）を観測したところ，明快な ^{11}C -3 のラット脳内移行が観測された。本知見によりシクロスポリンの代わりにフラボノイドのような安全な P-gp 阻害剤の同時処方によりギンゴライドの脳内での機能発現の向上が期待される。（ および ~ の結果について、

論文投稿予定)

(2) BBB に発現する糖輸送体を活用したギンゴライドのプロドラッグの設計と合成

脳内代謝による薬剤の再生を想定したクレゾールリンカーを介した GB・グルコース連結

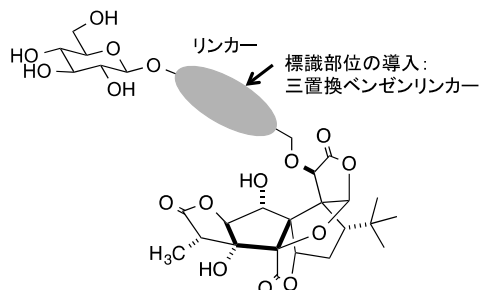


図6 ギンゴライドの脳内輸送のためのGB-グルコース連結体の設計.

体を設計し、合成研究を展開した(図6)。

かご型構造をもつ GB 構造の立体的反発を考慮して、さらにペグを連結した GB・ペグ・クレゾールリンカー・グルコース連結体を設計し、その合成の機軸となるクロスメタセシス反応を、モデル反応化合物を用いて行い、Hoveyda-Grubb 触媒 2nd generation の使用のもと>70%収率を与える高効率の反応条件を確立した。本案では標識化はこれまでの ¹⁸F 化ギンゴライドの合成法の採用を想定している。

3 の PAFR への結合性の向上および PIT モデルによる脳梗塞抑制効果をふまえ、グリコシル化の足場であるとともに脳内で糖加水分解により活性体を再生しやすいフェノール構造をもち、加えてベンゼン環上への [¹¹C]メチル基の導入法による ¹¹C 標識部位をあわせもつ三置換ベンジルリンカーを考案し(図6を参照)、そのリンカーを GB および GA の C(10)位に結合したコールド体の合成に成功した。

さらにアセチル保護グルコース残基を結合した三置換ベンジルリンカー(コールド体)を合成し、ギンゴライドの C(10)位への結合にも成功し、目的とするギンゴライド・グルコース連結体の全体構造の構築にも成功した。

(3) 朝鮮人参から抽出され、特に脳機能保護効果の強い化合物 K および関連ジンセノサイドの ¹¹C 標識化

(i) 化合物 K のようなジンセノサイドを用いた場合、内部オレフィンのクロスメタセシスによるハウ素化反応は全く進行しないため、まず、12-デオキシジンセノサイドの側鎖の内部オレフィン(C(24), C(25)位)を分解してアルデヒド体とし、Nozaki-Lombardo 反応を用いて末端オレフィン構造に導く合

成法を開拓した。

(ii) 同じ 12-デオキシジンセノサイドを用いて Grubbs 触媒 2nd generation を介したクロスメタセシス反応を機軸として ¹¹C 標識化を行うためのピナコールボロン酸エステル標識前駆体の合成を達成した。

合成したハウ素前駆体を用いて、コールド条件下、独自に開発した sp²(ビニル)-sp³型高速 C-メチル化(図2)とヒドロキシシリル保護の脱保護との組み合わせにより 12-デオキシジンセノシドが合成されることを確認した。しかし、実際の [¹¹C]ヨウ化メチルを用いて標識化を行ったところ、このボロン酸エステル標識前駆体は湿気などにより容易に脱ハウ素化を起こすことが判明し、現在、より安定なスズ前駆体を用いて ¹¹C 標識化を検討中である。

結語

今後は、ギンゴライド・グルコース連結体の三置換ベンゼンリンカー内のメチル基をスズあるいはハウ素置換体として合成したのち、脳内移行性評価のために ¹¹C 標識体を合成し、PET イメージング研究へと展開する予定である。また、朝鮮人参エキス成分であるジンセノサイド類(特に化合物 K)の ¹¹C 標識 PET プローブの合成に関しては、残すところは高速 C- [¹¹C]メチル化による ¹¹C 標識化のみとなっている。当該研究課題の推進にはかなりの紆余曲折を伴ったが、いずれも大詰めを迎え、研究目的は概ね達成されていると総括された。

<引用文献>

- M. Suehiro, N. R. Simpson, M. D. Underwood, J. Castrillon, K. Nakanishi, R. van Heertum, *Planta. Med.* **2005**, *71*, 622-627.
S. B. Vogensen, K. Strømgaard, H. Shindou, S. Jaracz, M. Suehiro, S. Ishii, T. Shimizu, K. Nakanishi, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 601-608.

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 18 件、すべて査読あり)

Synthesis of a Vpr-binding derivative for use as a novel HIV-1 inhibitor. K. Hagiwara, H. Ishii, T. Murakami, S. Takashima, N. Chutiwitoonchai, E. N. Kadama, K. Kawai, Y. Kondoh, K. Honda, H. Osada, Y. Tsunetsugu-Yokota, M. Suzuki, Y. Aida, *PLoS One* **2015**, *10*(12); e0145573.

DOI:10.1371/journal.pone.0145573

Toxic tau oligomer formation blocked by capping of cysteine residue with 1,2-dihydroxybenzene groups. Y. Soeda,

- M. Yoshikawa, A. Sumioka, S. Maeda, H. Osada, Y. Kondoh, A. Saito, T. Miyasaka, T. Kimura, M. Suzuki, H. Koyama, Y. Yoshiike, H. Sugimoto, Y. Ihara, A. Takashima, *Nature Commun.* **2015**. DOI: 10.1038/ncomms10216
- Detection of cyclooxygenase-1 in activated microglia during amyloid plaque progression: PET studies in Alzheimer's disease model mice, M. Shukuri, A. Mawatari, M. Ohno, M. Suzuki, H. Doi, Y. Watanabe, H. Onoe, *J. Nucl. Med.* **2016**, 57(2), 291-296. DOI: 10.2967/jnumed.115.166116
- Synthesis of ^{11}C -labeled thiamine and fursulthiamine for in vivo molecular imaging of vitamin B₁ and its prodrug using positron emission tomography, H. Doi, A. Mawatari, M. Kanazawa, S. Nozaki, Y. Nomura, T. Kitayoshi, K. Akimoto, M. Suzuki, S. Ninomiya, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **2015**, 80(12), 6250-6258. DOI: 10.1021/acs.joc.5b00685
- A novel [^{11}C]-labeled thymidine analog, [^{11}C]AZT, for tumor imaging by positron emission tomography, T. Tahara, Z. Zhang, M. Ohno, Y. Hirano, N. Hasaka, H. Doi, M. Suzuki, H. Onoe, *EJNMMI Res.* **2015**, 5, 45. DOI: 10.1186/s13550-015-0124-0
- ^{11}C -Labeled capsaicin and its in vivo molecular imaging in rats by positron emission tomography. M. Goto, H. Mizuma, Y. Wada, M. Suzuki, Y. Watanabe, H. Onoe, H. Doi, *Food Nutrit. Sci.* **2015**, 6, 216-220. DOI: 10.4236/fns.2015.62022
- ^{11}C -Labeling of the C(1)-C(10) dihydroxy acid moiety for the study on the synthesis of kulokekahilide-2 PET tracer. C. Han, H. Doi, J. Kimura, Y. Nakao, M. Suzuki, *Int. J. Org. Chem.* **2014**, 4, 269-277. DOI: 10.4236/ijoc.2014.44029
- Efficient syntheses of [^{11}C]zidovudine and its analogues by convenient one-pot palladium(0)-copper(I) co-mediated rapid C-[^{11}C]methylation. Z. Zhang, H. Doi, H. Koyama, Y. Watanabe, M. Suzuki, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2014**, 57, 540-549. DOI: 10.1002/jlcr.3213
- Synthesis of ^{11}C -labeled retinoic acid, [^{11}C]ATRA, via an alkenylboron precursor by Pd(0)-mediated rapid C-[^{11}C]methylation. M. Suzuki, M. Takashima-Hirano, H. Ishii, C. Watanabe, K. Sumi, H. Koyama, H. Doi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 3622-3625. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.05.041
- Pd(0)-mediated rapid cross-coupling reactions, the rapid C-[^{11}C]methylations, revolutionarily advancing the syntheses of short-lived PET molecular probes, M. Suzuki, H. Doi, H. Koyama, Z. Zhouen, T. Hosoya, H. Onoe, Y. Watanabe, *Chem. Rec.* **2014**, 14, 516-541. DOI: 10.1002/tcr.201400002
- [^{11}C]Cetrozole: an improved C-[^{11}C]methylated PET probe for aromatase imaging in the brain. K. Takahashi, T. Hosoya, K. Onoe, H. Doi, H. Nagata, T. Hiramatsu, X.-L. Li, Y. Watanabe, Y. Wada, T. Takashima, M. Suzuki, H. Onoe, Y. Watanabe, *J. Nucl. Med.* **2014**, 55, 852-857. DOI: 10.2967/jnumed.113.131474
- IOP lowering effect of isoquinoline-5-sulfonamide compounds on ocular normotensive monkeys. K. Sumi, Y. Inoue, M. Nishio, Y. Naito, T. Hosoya, M. Suzuki, H. Hidaka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 831-834. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.12.085
- Evaluation of TIOH effect for Pd⁰-mediated cross-coupling of methyl iodide and excess boronic acid ester toward fabrication of [^{11}C]CH₃-incorporated PET tracer. H. Koyama, H. Doi, M. Suzuki, *Int. J. Org. Chem.*, **2013**, 3, 220-223. DOI: 10.4236/ijoc.2013.33030
- Evaluation of oatp and mrp2 activities in hepatobiliary excretion using newly developed positron emission tomography tracer [^{11}C]dehydropravastatin in rats. T. Shingaki, T. Takashima, R. Ijuin, X. Zhang, T. Onoue, Y. Katayama, T. Okauchi, E. Hayashinaka, Y. Cui, Y. Wada, M. Suzuki, K. Maeda, H. Kusuhashi, Y. Sugiyama, Y. Watanabe, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2013**, 347(1), 193-202. DOI: 10.1124/jpet.113.206425
- Synthesis of an ^{11}C -labeled antiprion GN8 derivative and evaluation of its brain uptake by positron emission tomography. T. Kimura, T. Sako, Siqin, J. Hosokawa-Muto, Y. L. Cui, Yasuhiro. Wada, Y. Kataoka, H. Doi, S. Sakaguchi, M. Suzuki, Y. Watanabe, K. Kuwata, *ChemMedChem*, **2013**, 8, 1035-1039. DOI: 10.1002/cmdc.201300167
- Pd⁰-mediated rapid coupling of methyl iodide with excess amounts of benzyl- and cinnamylboronic acid esters: efficient method for incorporation of positron-emitting ^{11}C radionuclide

into organic frameworks by coupling between two sp^3 -hybridized carbons. H. Koyama, Z. Zhang, R. Ijuin, Siqin, J. Son, Y. Hatta, M. Ohta, M. Wakao, T. Hosoya, H. Doi, M. Suzuki, *RSC Advances* **2013**, 3, 9391-9401. DOI: 10.1039/C3RA40815A

Dynamic analysis of fluid distribution in the gastrointestinal tract in rats: PET imaging after oral administration of non-absorbable marker, [^{18}F]deoxyfluoropoly (ethylene glycol). T. Takashima, T. Shingaki, Y. Katayama, E. Hayashinaka, Y. Wada, M. Kataoka, D. Ozaki, H. Doi, M. Suzuki, S. Ishida, K. Hatanaka, Y. Sugiyama, S. Akai, N. Oku, S. Yamashita, Y. Watanabe, *Mol. Pharmacol.* **2013**, 10(6), 2261-2269. DOI: 10.1021/mp300469m

The action site of the synthetic kainoid

(2*S*,3*R*,4*R*)-3-carboxymethyl-4-(4-methylphenylthio)pyrrolidine-2-carboxylic acid (PSPA-4), an analogue of Japanese mushroom poison acromelic acid, for allodynia (tactile pain). S. Miyazaki, T. Minami, H. Mizuma, M. Kanazawa, H. Doi, S. Matsumura, J. Lu, H. Onoe, K. Furuta, M. Suzuki, S. Ito, *Eur. J. Pharm.* **2013**, 710, 120-127. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.10.023

〔学会発表〕(計 13 件、このうち 2 件)

国際シンポジウム発表: Masaaki Suzuki, The Chemistry to Life Science: Highly Potentiated C-C couplings, King's College London-Nagoya University Workshop in Cancer and Neuroscience (March 10th, 2016, Nagoya University). 招待講演

国内学会発表: 鈴木正昭「疾患対応新規 PET 分子プローブの革新的合成法と医学生物学的活用」、第 74 回日本癌学会学術総会、Symposia on Specific Tumors: 固形癌としての脳腫瘍が発信するゲノム・エピゲノム・分子イメージングのエビデンス、2015 年 10 月 8 日～10 月 10 日、名古屋市、名古屋国際会議場。招待講演

〔図書〕(計 1 件)

M. Suzuki, H. Koyama, M. Takashima-Hirano, H. Doi, Pd⁰-Mediated Rapid C- ^{11}C Methylation and C- ^{18}F Fluoromethylation: Revolutionary Advanced Methods for General Incorporation of Short-Lived Positron-Emitting ^{11}C and ^{18}F Radionuclides in an Organic Framework. In *Positron Emission Tomography-Current Clinical and*

Research Aspects; Chap. 5; Ed. Chia-Hung Hsieh; InTech; open access publisher; 2012; pp 115-152.

〔その他〕

<http://www.ncgg.go.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 正昭 (SUZUKI, Masaaki)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・認知症先進医療開発センター・特任研究員

研究者番号: 9 0 0 9 3 0 4 6

(2) 研究分担者

石井 英樹 (ISHII, Hideki)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・主任研究員

研究者番号: 8 0 4 2 5 6 1 0

土居 久志 (DOI, Hisashi)

独立行政法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・チームリーダー

研究者番号: 0 0 4 2 1 8 1 8

古山 浩子 (KOYAMA, Hiroko)

岐阜大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号: 5 0 4 0 2 1 6 0

(3) 連携研究者

梅村 和夫 (UMEMURA, Kazuo)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号: 4 0 2 3 2 9 1 2

(4) 研究協力者

小縣 綾 (OGATA, Aya)