

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07747

研究課題名(和文) 副作用が懸念される薬物の腎尿細管分泌機序の解明と新規腎機能核医学画像測定法の開発

研究課題名(英文) Elucidation of renal tubular secretion mechanism of drugs and development of new renal functional methods in nuclear medicine

研究代表者

小林 正和 (Kobayashi, Masato)

金沢大学・保健学系・准教授

研究者番号：30444235

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：正確な腎排泄機能の測定は临床上重要であるが、尿細管分泌機序や尿細管上皮細胞集積性が十分に解明されていない。本研究では、近位尿細管分泌量を正確かつ特異的に定量測定可能な核医学画像測定法の開発を目指し、臨床検査で副作用が問題となっている薬物の近位尿細管分泌機序と尿細管上皮細胞集積性を解明した。その結果、 $[^{99m}\text{Tc}]\text{DMSA}$ の腎皮質集積には尿細管上皮細胞血管側の側底膜に発現しているOAT3が関与していた。また、非イオンヨード造影剤イオパミロンがMATE1とMATE2-Kを介して尿細管管腔側から尿細管上皮細胞内に取り込まれて集積・滞留することで、腎細胞の生存率を低下させたと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎機能の正確かつ特異的に定量測定可能な核医学画像測定法の開発を目指して、臨床画像検査用腎シンチグラフィの一つである $[^{99m}\text{Tc}]\text{DMSA}$ の腎皮質に対する集積機序に有機アニオントランスポーターOAT3が関与していることを解明した。また、臨床検査で腎臓での副作用が問題となっている非イオン性ヨード造影剤イオパミロンの近位尿細管分泌機序に H^+ /有機カチオンアンチポーターMATE1と2-Kが関わっており、基底膜側の薬物トランスポーターの関与がなかったため尿細管上皮細胞に集積することを発見した。

研究成果の概要(英文)：Although accurate measurement of renal excretory function is clinically important, the renal tubular secretion mechanism and tubular epithelial cell accumulation have not been fully elucidated. In this study, we develop a nuclear medicine imaging method that can accurately and specifically measure the amount of proximal tubular secretion, and the mechanism of proximal tubular secretion of drugs whose side effects are a problem in clinical examinations. As a result, OAT3 expressed in the basolateral membrane on the tubular epithelial cell vascular side was involved in the renal cortex accumulation of $[^{99m}\text{Tc}]\text{DMSA}$. In addition, the non-ionic iodine contrast agent Iopamiron is taken up into renal tubular epithelial cells from the tubular lumen side via MATE1 and MATE2-K, and accumulates and stays there. It has been reducing the survival rate of renal cells.

研究分野：放射線科学

キーワード：核医学 イメージング 腎臓 薬物トランスポーター CT造影剤

1. 研究開始当初の背景

腎臓は投与薬物の排泄臓器として重要な役割を果たしており、正確な腎排泄機能の測定とその測定のための薬剤腎排泄機序は臨床上重要である。腎臓での血液浄化により発生する尿は、血液ろ過する糸球体と、イオン性化合物等や糸球体ろ過液を分泌・再吸収する尿細管によって成分調整される。この分泌・再吸収が行われる近位尿細管上皮細胞では、血管側の側底膜 (Basal) と尿細管の管腔側を形成する刷子縁膜 (Apical) という性質の異なる細胞膜によって極性を維持しており、各細胞膜にはそれぞれ特徴的な複数の薬物トランスポーターと呼ばれる膜タンパク質が存在する¹⁾。Basal 側に発現している薬物トランスポーターは organic anion transporter (OAT)1, OAT3, organic cation transporter (OCT)2 の主に 3 種類あり、血液内のイオン性化合物等の尿細管分泌に関与する。一方、apical 側に発現している薬物トランスポーターは carnitine/organic cation transporter (OCTN)1, OCTN2, multi-antimicrobial extrusion protein (MATE)1, MATE2-K の主に 4 種類存在し、糸球体ろ過液中の必要物質を尿細管上皮細胞内に取り込み、血液への再吸収に関係する。

臨床核医学検査における腎静態シンチグラフィに用いられている^{99m}Tc]DMSA は、腎皮質の形態的診断に適しており、腎局所障害、梗塞、瘢痕化の評価に有効である²⁻⁴⁾が、^{99m}Tc]DMSA の腎皮質への集積機序は解明されていない。また、CT 撮像に用いられている非イオン性ヨード造影剤の腎細胞毒性において、尿細管上皮細胞への集積が影響すると推察された。

2. 研究の目的

本研究では、近位尿細管分泌量を正確かつ特異的に定量測定可能な核医学画像測定法の開発を目指し、腎近位尿細管上皮細胞に発現する薬物トランスポーターに着目して、^{99m}Tc]DMSA の腎皮質に対する集積機序を検討した。また、臨床検査で副作用が問題となっている非イオン性ヨード造影剤の近位尿細管分泌機序と尿細管上皮細胞集積性を解明した。

3. 研究の方法

1) ^{99m}Tc]DMSA の腎皮質に対する集積機序

① 薬物トランスポーター安定発現細胞株を用いた^{99m}Tc]DMSA の集積機序の検討

尿細管上皮細胞に発現している薬物トランスポーター OAT1 と OAT3 を遺伝子操作によって各々強制的に高発現させた安定発現細胞株 Flp-In 293 細胞と、OCT2, OCTN1, OCTN2, MATE1 及び MATE2-K を各々強制発現させた安定発現細胞株 human embryonic kidney (HEK)293 細胞を使用した。Flp-OAT1, Flp-OAT3, Flp-Mock と HEK-OCT2, HEK-OCTN1, HEK-OCTN2, HEK-MATE1, HEK-MATE2-K, HEK-Mock を実験 1 日前に 2×10^5 cells/ウェルの状態で 12 ウェルマルチウェルプレート (Falcon) に播種し、10% fetal bovine serum (FBS, Gibco), 1% sodium pyruvate (Sigma-Aldrich) と 1% Penicillin-Streptomycin 混合溶液 (Nacalai tesque) を含む Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM, Wako) を培地として 5% CO₂, 37°C 環境下で培養した。実験当日に培地を除去し、136.7 mM NaCl, 5.36 mM KCl, 0.385 mM Na₂HPO₄, 0.952 mM CaCl₂, 0.441 mM KH₂PO₄, 0.812 mM MgSO₄, 25 mM D-glucose を含む測定用培地 modified hanks' balanced salt solution (MHBS) を 1 分間隔で 450 μL 加え、10 分間プレインキュベートした後、^{99m}Tc]DMSA (74 kBq/50 μL) を加え、5 分間インキュベートした。1 分間隔で^{99m}Tc]DMSA を含んだ MHBS を取り除き、500 μL の phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4) で 2 回ずつ洗浄した。0.1 M NaOH を 500 μL 加え細胞を溶解し、10 分間インキュベートした後、溶液を 300 μL 採取し、放射能測定した。競合阻害実験では、OAT 特異的阻害剤 probenecid⁵⁾ (Sigma-Aldrich) を 1 mM NaOH 溶液 (Nacalai tesque) で溶解した後に 0.2 mM HCl 溶液 (Nacalai tesque) で pH 調整を行い、10 mM (最終濃度 1 mM) に調整した probenecid 溶液を使用した。実験方法は、前述の方法とほぼ同様であるが、測定用培地は 400 μL とし、^{99m}Tc]DMSA (74 kBq/50 μL) と probenecid 溶液 (50 μL) を培地に同時投与した。

② LLC-PK₁ を用いた^{99m}Tc]DMSA の経細胞輸送実験

LLC-PK₁ 細胞 (American Type Culture Collection) を用いた経細胞輸送には分泌と再吸収の双方向が存在し、LLC-PK₁ は単層膜を形成することから分泌と再吸収をそれぞれ別々に評価することができる。^{99m}Tc]DMSA の腎皮質集積機序として、^{99m}Tc]DMSA は低分子化合物のため、糸球体ろ過を受け尿中排泄された後、その一部は尿細管管腔側から尿細管上皮細胞に取り込まれ集積する機序が考えられる一方、^{99m}Tc]DMSA は血液内で血漿タンパク質と結合し、血管側から取り込まれ尿細管上皮細胞に集積する機序も推察された。そこで、^{99m}Tc]DMSA の腎皮質集積機序を Shikano らの方法⁶⁾を参考に LLC-PK₁ を用いた経細胞輸送実験によって検討した。

トランズウェルプレート (Corning) に 5×10^5 cells/ウェルの LLC-PK₁ を播種し、10% FBS, 1% sodium pyruvate と 1% Penicillin-Streptomycin 混合溶液を含む DMEM を培養液として、下層の側底膜側に 1500 μL, 上層の刷子縁膜側に 500 μL 加え、5% CO₂, 37°C の条件下で、

一日培養して単層膜を形成させた。実験当日に、DMEM 培養液を除去し、尿細管分泌側の実験では DMEM を側底膜側に 1500 μL 加え、再吸収の実験では DMEM を刷子縁膜側に 450 μL 加え、10 分間プレインキュベーションした。その後、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{DMSA}$ (74 kBq/50 μL) を投与し、5, 15, 30, 60 分間インキュベーションした。インキュベーション後、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{DMSA}$ を投与した反対側から 50 μL 採取し、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{DMSA}$ の一定経過時間での輸送量とした。次に、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{DMSA}$ 投与側および反対側の MHBS を除去し、PBS を下層の側底膜側に 1500 μL 、上層の刷子縁膜側に 500 μL 加えて 2 回洗った後に、0.1M NaOH で LLC-PK₁ 細胞を溶解し、細胞内の放射能をガンマカウンタで測定した。競合阻害実験では OAT 特異的阻害剤として、10 mM の probenecid 溶液を使用した。Probenecid は LLC-PK₁ に発現している OAT を競合阻害するため、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{DMSA}$ の腎皮質集積における尿細管分泌の関与を評価できる。本実験では、側底膜側に MHBS を 1400 μL 加えるとともに、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{DMSA}$ (74 kBq/50 μL) と最終濃度 1 mM となるように調整した 10 mM probenecid (50 μL) を同時投与した。

2) 非イオン性ヨード造影剤の近位尿細管分泌機序と尿細管上皮細胞集積性

① 薬物トランスポーター安定発現細胞株を用いたイオパミロンの集積機序の検討

イオパミロンを尿細管管腔側から LLC-PK₁ に取り込ませたときに細胞生存率が低下した理由として、管腔側の薬物トランスポーターによって、イオパミロンが尿細管上皮細胞に集積していると仮説を立て、イオパミロンの尿細管上皮細胞に対する集積機序を検討した。尿細管上皮細胞に発現している薬物トランスポーター MATE1, MATE2-K, OCTN1, OCTN2, OCT2 を各々強制発現させた安定発現細胞株 HEK293 細胞と OAT1 と OAT3 を各々強制的に高発現させた安定発現細胞株 Flp-in 293 細胞を使用した。12 ウェルマルチウェルプレート (Corning) に約 2×10^5 cells/ウェルの HEK-MATE1, HEK-MATE2-K, HEK-OCTN1, HEK-OCTN2, HEK-OCT2 と HEK-Mock, Flp-OAT1, Flp-OAT3, Flp-Mock を播種し、10% FBS, 1% sodium pyruvate と 1% Penicillin-Streptomycin 混合溶液を含む DMEM を使って、5% CO₂, 37°C 環境下で培養した。実験当日に培地を除去し、136.7 mM NaCl, 5.36 mM KCl, 0.385 mM Na₂HPO₄, 0.952 mM CaCl₂, 0.441 mM KH₂PO₄, 0.812 mM MgSO₄, 25 mM D-glucose を含む測定用培地 modified hanks' balanced salt solution (MHBS) を 1 分間隔で 450 μL 加え、10 分間プレインキュベートした。その後、放射性薬剤として、MATE と OAT の基質である estrone sulfate, ammonium salt [6, 7-³H(N)] (PerkinElmer), OCTN の基質である tetraethylammonium bromide [ethyl-1-¹⁴C] (American radiolabeled chemicals), OCT の基質である N-Methyl-4-phenylpyridinium acetate, [N-methyl-³H] (PerkinElmer) を 18.5 kBq/50 μL 加え、5 分間インキュベートした。1 分間隔で各基質の放射性薬剤を含んだ MHBS を取り除き、500 μL の PBS で 2 回ずつ洗浄した。0.1 M NaOH を 500 μL 加え細胞を溶解し、10 分間インキュベートした後、溶液を 300 μL 採取し、放射能測定した。測定結果は BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific) を使って測定した 1 g の蛋白量あたりに含まれる各放射性薬剤の放射能濃度で表示した。イオパミロンを用いた競合阻害実験では、ヨード濃度 150 mg/ml となるようにイオパミロンを調整した。実験方法は、前述の方法とほぼ同様であるが、測定用培地 MHBS を 400 μL とし、18.5 kBq/50 μL に調整した各放射性薬剤とイオパミロン 50 μL を同時投与した。

4. 研究成果

1) $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{DMSA}$ の腎皮質に対する集積機序

① 薬物トランスポーター安定発現細胞株を用いた $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{DMSA}$ の集積機序の検討

側底膜に発現する Flp-OAT3 において、control の Flp-Mock と比較して有意に集積が増加し、probenecid 負荷時に阻害効果が確認された (Fig. 1)。しかし、Flp-OAT3 以外では有意差が確認できなかった (Fig. 2)。以上より、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{DMSA}$ の腎皮質集積には OAT3 が関与していると推測された。

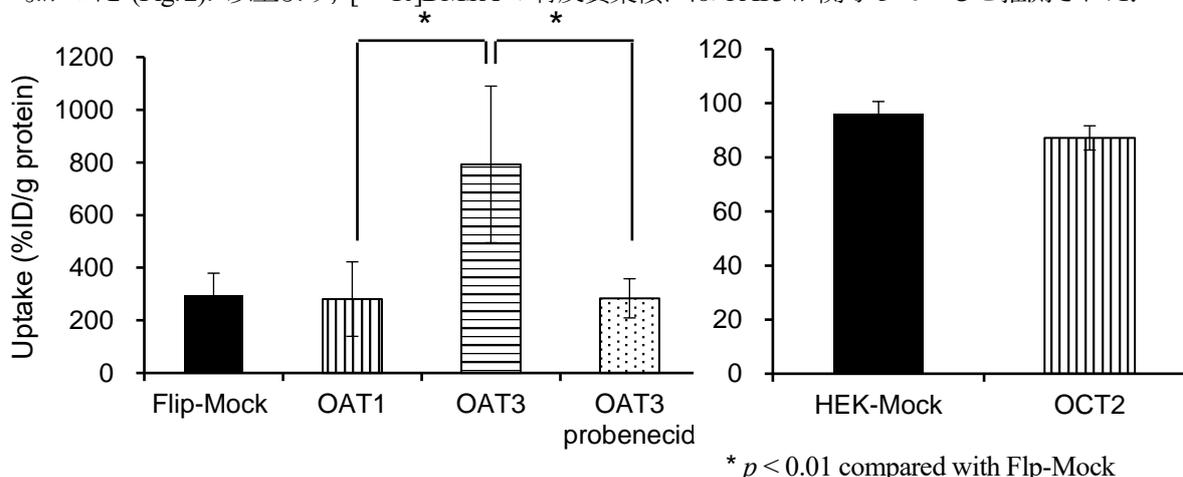


Fig. 1 側底膜に発現する薬物トランスポーターにおける $[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{DMSA}$ の集積量

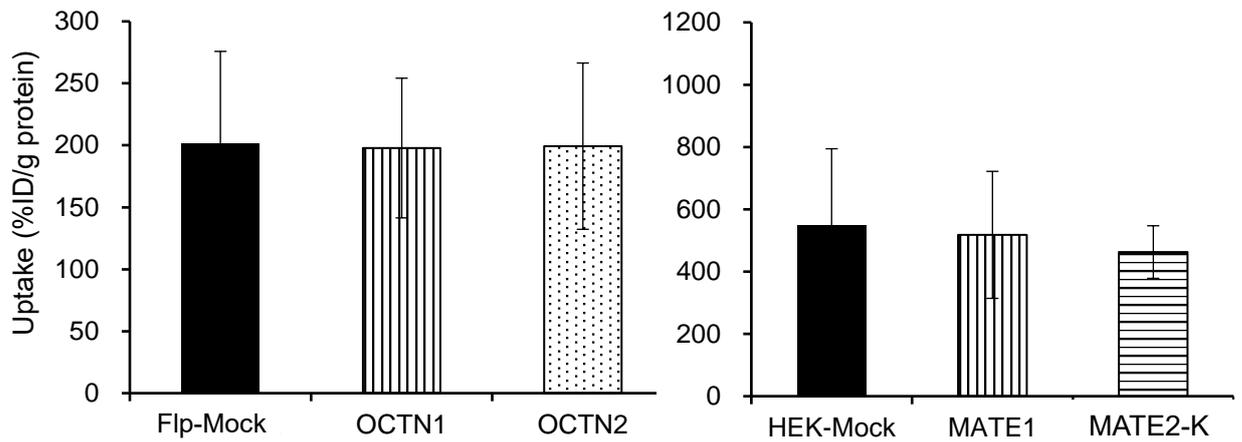
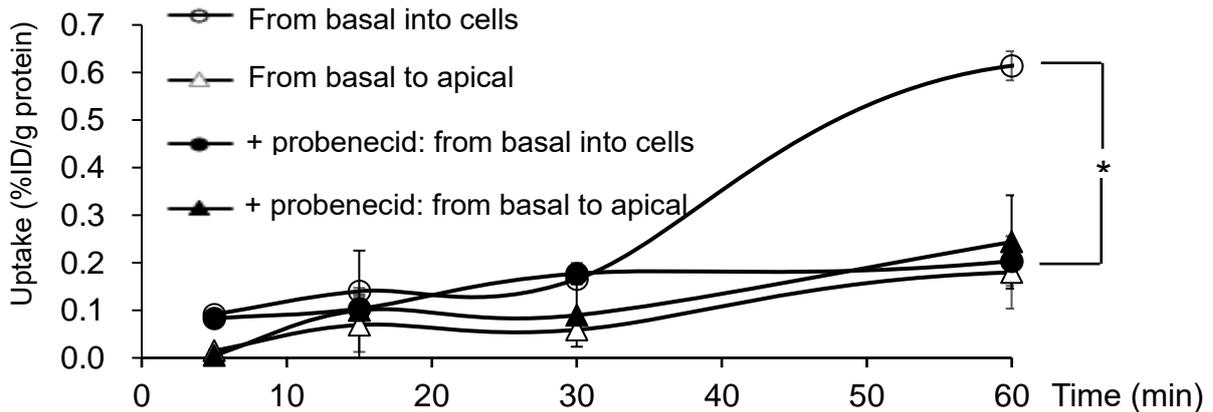


Fig. 2 刷子縁膜に発現する薬物トランスポーターにおける $[^{99m}\text{Tc}]\text{DMSA}$ の集積量

② LLC-PK₁を用いた $[^{99m}\text{Tc}]\text{DMSA}$ の経細胞輸送実験

Figure 3に LLC-PK₁における $[^{99m}\text{Tc}]\text{DMSA}$ の経細胞輸送を示す. その結果, $[^{99m}\text{Tc}]\text{DMSA}$ を側底膜側に投与したとき, 投与60分後に, LLC-PK₁への細胞内集積量が有意に増加した. また, $[^{99m}\text{Tc}]\text{DMSA}$ とprobenecidを側底膜側に同時投与したとき, LLC-PK₁への細胞内集積量がprobenecid無負荷時と比較して集積の低下が確認できた. また, 細胞膜輸送量において, probenecid負荷時と無負荷時の有意差は確認できなかった. したがって, 側底膜側に発現しているOAT3が $[^{99m}\text{Tc}]\text{DMSA}$ の取り込みに関与しており, OAT特異的阻害剤probenecidを用いることでOAT3の取り込みが阻害されたと考えられた.



* $p < 0.01$ compared between from basal into cells and + probenecid from basal into cells

Fig. 3 LLC-PK₁における $[^{99m}\text{Tc}]\text{DMSA}$ の経細胞輸送

2) 非イオン性ヨード造影剤の近位尿細管分泌機序と尿細管上皮細胞集積性

① 薬物トランスポーター安定発現細胞株を用いたイオパミロンの集積機序の検討

Figure 4には, 薬物トランスポーター安定発現細胞株を用いたイオパミロンの集積機序の結果を示す. HEK-MATE1, HEK-MATE2-K, HEK-OCT2とFlp-OAT3において, 各基質の放射能集積がcontrolであるHEK-Mockと比べて有意に増加し, イオパミロンの負荷によって, その集積量がHEK-Mockと同等になった. これはHEK-MATE1, HEK-MATE2-K, HEK-OCT2とFlp-OAT3の各安定発現細胞株におけるイオパミロンの集積量が, MATE, OCT, OATの基質により競合阻害されたためと考えられた. したがって, イオパミロンは管腔側のMATE1とMATE2-Kと, 血管側のOCT2とOAT3により尿細管上皮細胞内に取り込まれていると推察された. 中でも, 腎細胞生存率に影響を与えたのは, イオパミロンが尿細管管腔側から上皮細胞に取り込まれ集積したときであったため, 腎細胞生存率に影響を与えたイオパミロンの腎尿細管上皮細胞に対する集積機序は, MATE1とMATE2-Kであると考えられた. また, イオパミロンが血管側からOCT2とOAT3を介して上皮細胞に取り込まれたときは, イオパミロンが上皮細胞に集積・滞留せずMATE1とMATE2-Kを通じて尿排泄されたと推測された. しかし, 薬物トランスポーター安定発現細胞株は特定のトランスポーターを遺伝子操作により強制発現させた人工的な細胞であるため, より生体に近いLLC-PK₁等の経細胞輸送を確認できる細胞や実験動物等を用いて, これらの集積機序を確認する必要があると考えられた.

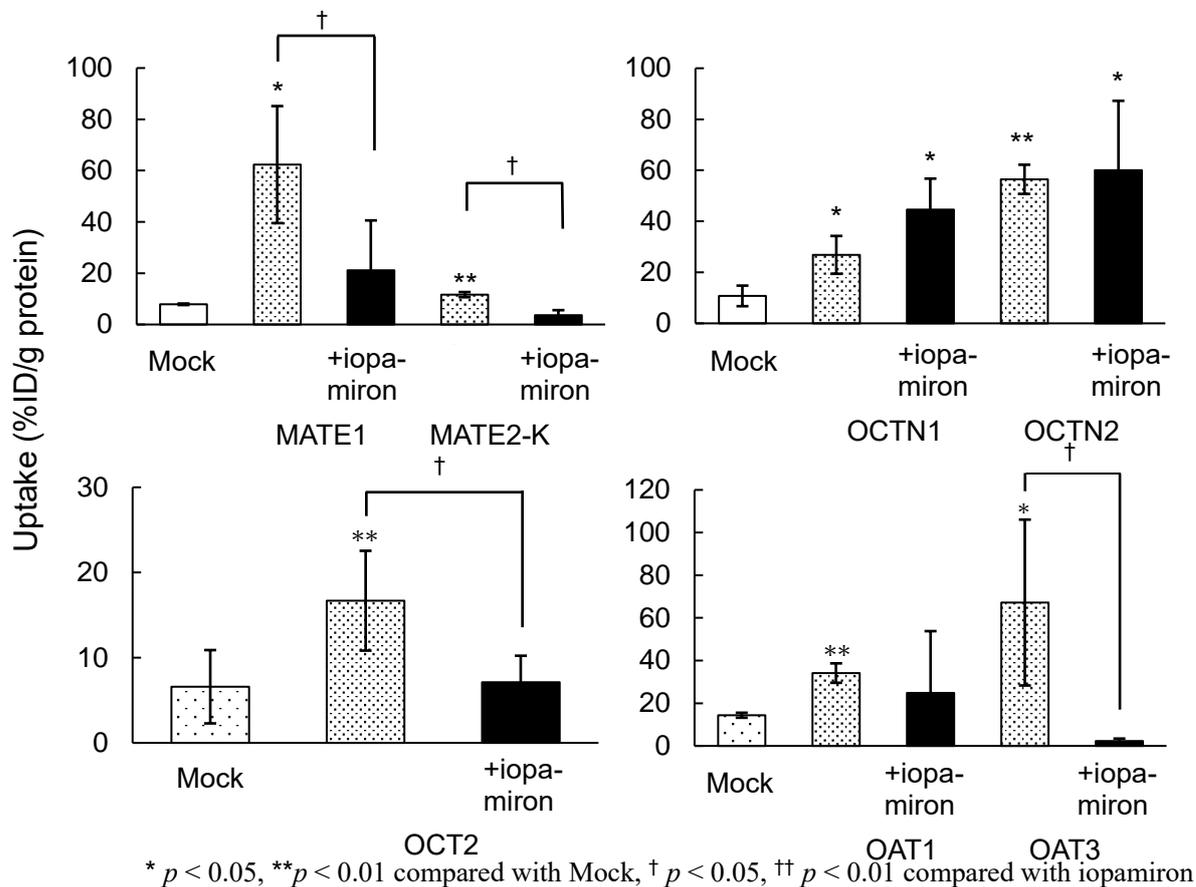


Fig. 4 薬物トランスポーター安定発現細胞株を用いたイオパミロンの集積機序

5. 結論

$[^{99m}\text{Tc}]\text{DMSA}$ の腎皮質集積には尿細管上皮細胞血管側の側底膜に発現している OAT3 が関与していた。将来的に、 $[^{99m}\text{Tc}]\text{DMSA}$ を用いて、OAT3 機能低下による腎機能障害を評価できる可能性が期待された。また、非イオンヨード造影剤イオパミロンが MATE1 と MATE2-K を介して尿細管管腔側から尿細管上皮細胞内に取り込まれて集積・滞留することで、腎細胞の生存率を低下させたと考えられた。したがって、本研究の研究成果を基に、従来法よりも近位尿細管分泌量を正確かつ特異的に定量測定可能な核医学画像測定法の開発を今後目指す。

<参考文献>

- 1) Chu X, et al. The Complexities of Interpreting Reversible Elevated Serum Creatinine Levels in Drug Development: Does a Correlation with Inhibition of Renal Transporters Exist? Drug Metab Dispos 2016;44(9):1498-1509.
- 2) Willis KW, et al. Renal localization of ^{99m}Tc -stannous glucophetonate and ^{99m}Tc -stannous dimercaptosuccinate in the rat by frozen section autoradiography. The efficiency and resolution of technetium-99m. Radiat Res. 1977;69(3):475-88.
- 3) Durand E, et al. The basics of renal imaging and function studies. Q J Nucl Med. 2002;46(4):249-67.
- 4) Weyer K, et al. Renal uptake of ^{99m}Tc -dimercaptosuccinic acid is dependent on normal proximal tubule receptor-mediated endocytosis. J Nucl Med. 2013;54(1):159-65.
- 5) Brazeau P. Inhibitors of tubular transport of organic compounds. In: Goodman L, Gilman A, eds. The Pharmacologic Basis of Therapeutics. New York, NY: Macmillan Publishing Co., Inc. 1975;862-3.
- 6) Shikano N, et al. Transcellular transport of radioiodinated 3-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine across monolayers of kidney epithelial cell line LLC-PK₁. Ann Nucl Med. 2004;18(3):227-34.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kobayashi M, Nishi K, Mizutani A, Okudaira H, Nakanishi T, Shikano N, Nishii R, Tamai I, Kawai K.	4. 巻 84-85
2. 論文標題 Transport mechanism and affinity of [99mTc]mercaptoacetyltriglycine ([99mTc]MAG3) on the apical membrane of renal proximal tubule cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine and Biology.	6. 最初と最後の頁 33-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nucmedbio.2020.01.002.	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 該当する
1. 著者名 Kobayashi M, Mizutani A, Nishi K, Muranaka Y, Nishii R, Shikano N, Nakanishi T, Tamai I, Kleinerman ES, Kawai K.	4. 巻 90-91
2. 論文標題 [131I]MIBG exports via MRP transporters and inhibition of the MRP transporters improves accumulation of [131I]MIBG in neuroblastoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine and Biology.	6. 最初と最後の頁 49-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nucmedbio.2020.09.004.	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 該当する
1. 著者名 Kobayashi M, Nishi K, Mizutani A, Hokama T, Matsue M, Tsujikawa T, Nakanishi T, Nishii R, Tamai I, Kawai K.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Imaging of hepatic drug transporters with [131I]6- -iodomethyl-19-norcholesterol.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports.	6. 最初と最後の頁 13413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50049-8.	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 Kobayashi M, Kato T, Washiyama K, Ihara M, Mizutani A, Nishi K, Flores LG 2nd, Nishii R, Kawai K.	4. 巻 14(3)
2. 論文標題 The pharmacological properties of 3-arm or 4-arm DOTA constructs for conjugation to - melanocyte-stimulating hormone analogues for melanoma imaging.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0213397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0213397.	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 該当する

1. 著者名 Kobayashi M, Tsujiuchi T, Okui Y, Mizutani A, Nishi K, Nakanishi T, Nishii R, Fukuchi K, Tamai I, Kawai K.	4. 巻 36(1)
2. 論文標題 Different Efflux Transporter Affinity and Metabolism of ^{99m} Tc-2-Methoxyisobutylisonitrile and ^{99m} Tc-Tetrofosmin for Multidrug Resistance Monitoring in Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research.	6. 最初と最後の頁 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-018-2548-5.	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 Shrestha S, Singh P, Cortes-Salva MY, Jenko KJ, Ikawa M, Kim MJ, Kobayashi M, Morse CL, Zoghbi SS, Gladding RL, Fujita M, Innis RB, Pike VW.	4. 巻 9(11)
2. 論文標題 1,2,4-Triazole-based Compounds as PET Radioligands for Imaging Brain COX-1 in Monkey. Part 2: Selection and Evaluation of [¹¹ C]PS13 for Quantitative Imaging.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Chemical Neuroscience.	6. 最初と最後の頁 2620-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acchemneuro.8b00103.	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 該当する

1. 著者名 Mizutani A, Kobayashi M, Fujita KI, Takahashi K, Hokama T, Takasu H, Nishi K, Nishii R, Shikano N, Fukuchi K, Kawai K.	4. 巻 39(9)
2. 論文標題 123I-iomazenil whole-body imaging to detect hepatic carboxylesterase drug-metabolizing enzyme activity.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucl Med Commun.	6. 最初と最後の頁 825-833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MNM.0000000000000875.	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計6件

産業財産権の名称 有機アニオントランスポーターの機能を測定するための検査薬	発明者 小林正和, 川井恵一, 水谷明日香, 村中由佳.	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-011777	出願年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 薬物代謝酵素活性を測定するための放射性フッ素標識画像診断薬	発明者 川井恵一, 国嶋崇隆, 小林正和, 水谷明日香, 北村正典,	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-181452	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細菌感染症の放射性診断薬	発明者 川井恵一, 小林正和, 水谷明日香, 岡本成史, 村中由佳.	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-227786	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細菌又は細胞の分類方法, アミノ酸の輸送特性の分類方法, 菌感染の診断補助方法並びに癌の診断補助方法	発明者 川井恵一, 小林正和, 水谷明日香, 岡本成史, 村中由佳.	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-227724	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 薬物代謝機能測定方法	発明者 川井恵一, 小林正和, 水谷明日香.	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-026657	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細菌感染症の放射性診断薬	発明者 小林正和, 川井恵一, 岡本成史, 水谷明日香, 松榮美希,	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-024241	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	川井 恵一 (Kawai Keiichi) (30204663)	金沢大学・保健学系・教授 (13301)	

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		
米国	MD Anderson Cancer Center	National Institutes of Health	