

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23102005

研究課題名(和文) 医薬シーズとしての活性天然物の探索とその標的分子の解析

研究課題名(英文) Search for medicinal seeds and analysis of their target molecules

研究代表者

小林 資正 (Kobayashi, Motomasa)

大阪大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：40116033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,300,000円

研究成果の概要(和文)：がんや結核の治療に有効な新しい医薬シーズを独自に構築した活性試験法を指標にして海綿などの海洋医薬資源から探索し、複数の活性天然物を見出した。

見出した微量活性天然物を医薬リードとして発展させるため、全合成やアナログ合成研究を展開して構造と活性の相関を解析するとともに、プローブ分子を合成して標的分子を解析した。さらに、活性天然物の標的分子を解析するための簡便な方法がないことから、微量活性天然物の標的分子を解明するための汎用性の高いプローブ分子の設計・合成法を確立し、形質転換微生物を用いる手法やファージディスプレイを用いる手法を構築した。

研究成果の概要(英文)： On the guidance of the constructed screening systems for searching anti-cancer and anti-tuberculosis substances from the extract library of marine medicinal resources, we succeeded in the isolation of several bioactive natural products, which are expected to be medicinal seeds. We then engaged in the total synthesis and analog synthesis of the bioactive natural products to supply sufficient amount for further biological analysis and structure-activity relationship study.

Furthermore, we explored new methods to promote the generality of the method for identifying target molecule of bioactive compound. Through the target identification study of the isolated bioactive natural products by using the designed new probe molecules, the Mycobacterium transformed with a genomic DNA library, and the phage display method, we could clarify the several responsible molecules expected as new drug targets for Cancer and Tuberculosis.

研究分野：天然物化学

キーワード：ケミカルバイオロジー 活性天然物 海洋薬物資源 標的分子 医薬シーズ

1. 研究開始当初の背景

多彩な化学構造を有する活性天然物(天然物リガンド)は、医薬品やそのシーズとして大きく貢献してきた。また、新しい薬剤標的の開拓や標的分子の構造情報に基づいた医薬リード化合物の創製研究において、活性天然物の標的分子を明らかにすることは非常に重要であるが、これまで見出された数多くの活性天然物の大半は、標的分子が明らかにされていない。さらに、活性物質の標的分子を明らかにするための簡便な手法がないために、多くの研究者が標的分子の解析に多大な時間とエネルギーを費やしていた。

2. 研究の目的

本研究では、様々な活性物質に簡単に適用できる系統的なプローブ分子合成法の確立と活性物質の標的タンパク質を捕捉・同定するためのプローブ分子の高機能化を目指した。また、研究代表者が見出した活性天然物、他班において単離または有機合成により見出された活性物質の標的分子解析を、合成したプローブ分子でのプルダウン法、活性物質のプローブ化を必要としないゲノム DNA ライブラリー-形質転換微生物を用いる標的分子解析法、遺伝子発現変動や遺伝子変異解析技術を活用する方法を進めた。さらに、活性天然物を新規な医薬リード化合物の創製に導くとともに、化学構造から作用機序を経て超活性単純化アナログ創成に至る天然物ケミカルバイオロジーを展開した。

3. 研究の方法

本研究では、以下の研究を実施した。

(1) 様々な活性物質に簡単に適用できるプローブ分子合成法の確立を目的として、マレイミドに対するチオールの付加という官能基選択性の非常に高い反応を利用した、システインを母核とするプローブ分子素子を用いる手法の構築を検討した。さらに、標的分子解析におけるこれら手法の有用性を検証した。また、生物活性物質の標的タンパク質を捕捉・同定するためのプローブ分子の高機能化を目指し、プローブ分子にタンパク質とより強固に相互作用するための捕捉補助基としてボロン酸を分子中に組み込んだ次世代型プローブの開発についても検討した。

(2) 研究代表者および他班で見出した活性物質のプローブ化を試み、細胞破砕物からの結合タンパク質同定に加え、各種細胞由来の mRNA を基に作成したペプチド提示型ファージライブラリーを標的分子同定の探索源とする手法を確立し、結合タンパク質解析を実施した。

(3) (2) の研究とともに、*Mycobacterium bovis* BCG 株のゲノムから作成したゲノム DNA ライブラリーで形質転換した *M. smegmatis* の形質転換株ライブラリーを活用して、抗菌物質の標的分子解析を行うとともに、遺伝子変動や遺伝子変異解析法を利用し

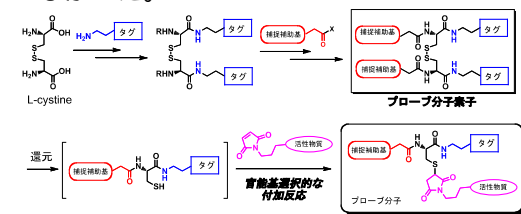
て、各種活性物質の標的分子解析を実施した。(4)(2)および(3)で同定した標的分子の新しい薬剤標的としての有用性を検証するため、活性物質と標的分子の親和性や標的分子のノックダウンによる表現型の解析を行った。

(5) 活性天然物をシーズとする新規医薬リード化合物の創製を目的とした合成展開を行った。

4. 研究成果

(1) 次世代型プローブ分子開発

様々な活性物質に簡単に適用できる系統のかつ一般的なプローブ分子の合成法として、システインを母核とするプローブ分子素子を開発した。すなわち、L-システインを母核としてタグや捕捉補助基を順次導入し、プローブ分子素子を合成した。また、活性物質に対して、チオールと高選択的に反応するマレイミドやヨードアセトアミド基を有する素子を導入し、これをプローブ分子素子の還元処理により生ずるチオールと反応させることで、プローブ分子を合成する方法論を確立した。本法の確立により微細な構造の異なる種々のプローブ分子を系統のかつ簡便に合成でき、プローブ分子の最適構造を見出していくことが可能となった(下図)。実際に本法を用いることで、後述の標的分子解析に用いるプローブ分子を、活性を保持した形で簡便に合成することに成功し、本研究の推進につながった。

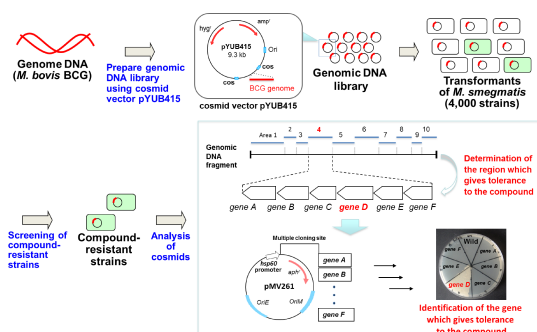


さらに、標的タンパク質とより強固に相互作用するための捕捉補助基としてボロン酸基が有用であることを見出した。そして、グルタチオンをモデルリガンドにして、上記の系統的合成法を適用してボロン酸基の構造最適化を検討した結果、アルキルボロン酸よりルイス酸性の高いポロキソール基を導入することで標的タンパク質(グルタチオン S トランスフェラーゼ)の捕捉能が3倍以上も向上することを明らかにした。

(2) ゲノム DNA ライブラリー-形質転換 *M. smegmatis* を利用する標的分子解析

研究代表者らが構築している *M. bovis* BCG 株由来のゲノム DNA ライブラリー-形質転換 *M. smegmatis* は、約 4,000 株から構成されており、それぞれランダムに *M. bovis* BCG 遺伝子を高発現している。抗菌物質の標的分子を高発現する形質転換株はその抗菌物質に対して耐性を示すことを利用して、研究代表者または他班で見出した抗菌物質に対して耐性を示す *M. smegmatis* 形質転換株をスクリ

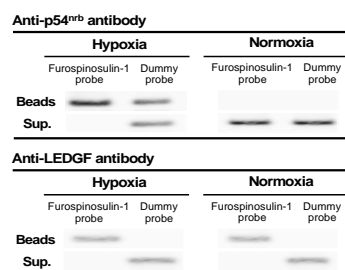
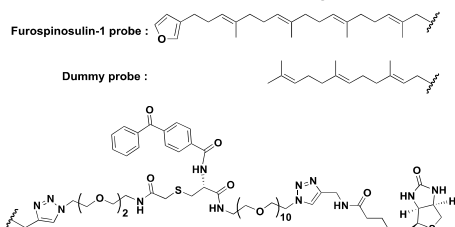
ーニングし、抗菌物質に対して耐性を付与している遺伝子を明らかにすることにより、その抗菌物質の標的分子を明らかにすることを試みた(下図)。



本研究期間中、見出された3種の抗結核菌物質に対して本方法を適用して標的分子解析を進めた、その結果、*Halictolona* 属海綿由来の大環状アルカロイド halicyclamine A の標的分子が、ヒトには存在しない機能未知の膜タンパク質 (BCG2664 : DedA ファミリータンパク質) であることが明らかとなった。また、海洋由来の *Trichoderma* 属真菌から単離した新規アミノリポペプチド trichoderin A が、*Mycobacterium* 属細菌の ATP 合成酵素を標的としていることを明らかにした。さらに、*Agelas* 属海綿由来のジテルペンアルカロイド agelasine D は、dioxxygenase と予想される BCG3185c タンパク質を高発現した場合にのみ agelasine D に耐性を示し、さらにリコンビナントタンパク質との結合親和性解析から、agelasine D は、BCG3185c タンパク質と直接結合することを証明した。

(3) 遺伝子変動解析を基盤とした標的分子解析

海綿 *Dactylosporgia elegans* から単離したフラノセスタテルペン furospinosulin-1 は、腫瘍内に存在する低酸素環境に適応したがん細胞に対して選択的に増殖阻害活性を示す。本研究開始時、furospinosulin-1 処理によるがん細胞の遺伝子変動を経路特異的 OligoGEArray で解析し、低酸素培養条件で発現誘導される増殖因子 IGF-2 の発現を阻害することにより、低酸素環境に適応したがん細胞選択的に増殖阻害活性を示すことを明らかにしていた。この知見に基づき、furospinosulin-1 が作用する IGF-2 遺伝子のプロモーター領域の特定と結合タンパク質候補の同定研究を進め、furospinosulin-1 が転写制御因子 LEDGF および低酸素環境下で翻訳後修飾を受けた p54^{nrB} と直接結合し、活性発現することを明らかにした(下図・右上図)。



さらに、これら転写制御因子をそれぞれ siRNA でノックダウンしたがん細胞は低酸素培養条件選択的な増殖阻害を受けることを確認し、ピアコアを用いる結合親和性解析も行った。

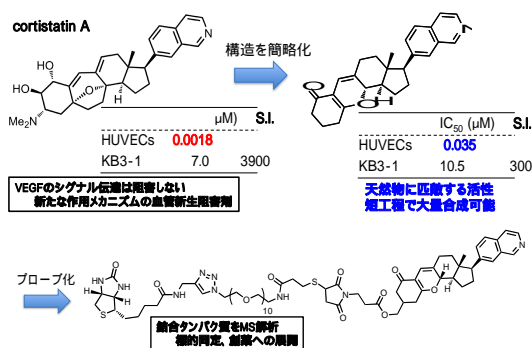
(4) プローブ分子を利用した標的分子解析設計・合成した活性物質のプローブ分子による標的分子解析では、以下の成果を得た。

Arenastatin A の標的分子解析

研究代表者らが以前に単離、構造決定した海綿 *Dysidea arenaria* 由来の環状ペプチド arenastatin A は、ヒト咽頭上皮がん KB3-1 細胞に対して非常に強力な細胞毒性 (IC₅₀ 値 140 pM) を示し、作用機作として tubulin の重合を IC₅₀=2.3 μM で阻害することを報告していた。しかし、tubulin の重合阻害活性と細胞毒性との活性強度が大きく異なることから、arenastatin A は tubulin の重合を阻害するとともに、細胞内の別のタンパク質とも結合して強力な細胞毒性を示すことが考えられたが、分子プローブを用いるプルダウン法では tubulin とその関連タンパクしか捕捉できなかった。本研究では、KB3-1 細胞 mRNA を基に作成したペプチド提示型ファージライブラリーを結合タンパク質解析の探索源として、新規 arenastatin A 結合タンパク質の同定を試みた。その結果、arenastatin A の強力な細胞毒性に寄与する機能未知のタンパク質 EXD3 を見出すことに成功した。

Cortistatin A の医薬リードとしての展開とその標的分子解析

海綿から見出した強力な血管新生阻害作用を有する新規ステロイドアルカロイド cortistatin A を、実用的な抗がん剤リード化合物へと展開することを目指し、天然類縁体の構造活性相関の知見をもとに、活性を保持しつつ化学構造を簡略化し、容易に供給できるアナログ化合物の合成研究を展開した。その結果、短工程で大量合成が可能であり、非常に高い血管内皮細胞 (HUVEC) 選択的増殖阻害活性を有する化合物を見出すとともに、腫瘍移植モデルマウスに対して経口投与で顕著な *in vivo* 抗腫瘍活性を示すリード化合物の創成に成功した(次頁、左上図)。



さらに、いまだ不明である cortistatin A の作用メカニズム解明を目指して、種々の活性アナログ化合物由来のアフィニティープローブ分子を設計・合成し、標的分子の解析を進めている。

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 2 1 件)

New 3-alkylpyridine alkaloid, *N*-methylniphytyne A as an inhibitor of cancer cells adapted to nutrient starvation from an Indonesia marine sponge of *Xestospongia* sp. Arai, M.; Kamiya, K.; Shin, D.; Matsumoto, H.; Hisa, T.; Setiawan, A.; Kotoku, N.; Kobayashi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *In press.* (査読有)

Furospinosulin-1, marine spongean furanosesterterpene, suppresses the growth of hypoxia-adapted cancer cells by binding to transcriptional regulators p54^{nrb} and LEDGF/p75. Arai, M.; Kawachi, T.; Kotoku, N.; Nakata, C.; Kamada, H.; Tsunoda, S.; Tsutsumi, Y.; Endo, H.; Inoue, M.; Sato, H.; Kobayashi, M. *ChemBioChem* **2016**, *17*, 181-189. DOI: 10.1002/cbic.201500519 (査読有)

Search for Anti-angiogenic Substances from Natural Sources. Kotoku, N.; Arai, M.; Kobayashi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 119-127. DOI: 10.1248/cpb.c15-00744 (査読有)

Structure-activity relationship and *in vivo* anti-tumor evaluation of dictyoceratin-A and -C, hypoxia-selective growth inhibitors from marine sponge. Sumii, Y.; Kotoku, N.; Fukuda, A.; Kawachi, T.; Sumii, Y.; Arai, M.; Kobayashi, M. *Marine Drugs* **2015**, *13*, 7419-7432. DOI: 10.3390/md13127074 (査読有)

Anti-dormant mycobacterial activity and target analysis of nybomycin produced by a marine-derived *Streptomyces* sp. Arai, M.; Kamiya, K.; Pruksakorn, P.; Sumii, Y.;

Kotoku, N.; Joubert, J.-P.; Moodley, P.; Han, C.; Shin, D.; Kobayashi, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3534-3541. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.04.033 (査読有)

Enantioselective synthesis of dictyoceratin-A (smenospondiol) and -C, hypoxia-selective growth inhibitors from marine sponge. Sumii, Y.; Kotoku, N.; Fukuda, A.; Kawachi, T.; Sumii, Y.; Arai, M.; Kobayashi, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 966-975. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.04.033 (査読有)

Marine spongian sesquiterpene phenols, dictyoceratin-C and smenospondiol, display hypoxia-selective growth inhibition against cancer cells. Arai, M.; Kawachi, T.; Sato, H.; Setiawan, A.; Kobayashi, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *68*, 3155-3157. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.04.116 (査読有)

Aptamines, marine spongean alkaloids, as anti-dormant mycobacterial substances. Arai, M.; Han, C.; Yamano, Y.; Setiawan, A.; Kobayashi, M. *J. Nat. Med.* **2014**, *68*, 372-376. DOI: 10.1007/s11418-013-0811-y (査読有)

Synthesis and evaluation of effective photoaffinity probe molecule of furospinosulin-1, a hypoxia-selective growth inhibitor. Kotoku, N.; Nakata, C.; Kawachi, T.; Sato, T.; Guo, X.; Ito, A.; Sumii, Y.; Arai, M.; Kobayashi, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2102-2112. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.02.026 (査読有)

Identification of target protein of agelasine D, a marine spongean diterpene alkaloid, as an anti-dormant mycobacterial substance. Arai, M.; Yamano, Y.; Setiawan, A.; Kobayashi, M. *ChemBioChem* **2014**, *15*, 117-123. DOI: 10.1002/cbic.201300470 (査読有)

Synthetic Studies of Cortistatin A Analogue from the CD-Ring Fragment of Vitamin D₂. Kotoku, N.; Mizushima, K.; Tamura, S.; Kobayashi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 1024-1029. DOI: 10.1248/cpb.c13-00375 (査読有)

Creation of Readily Accessible and Orally Active Analogue of Cortistatin A. Kotoku, N.; Sumii, Y.; Hayashi, T.; Tamura, S.; Kawachi, T.; Shiomura, S.; Arai, M.; Kobayashi, M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 673-677. DOI: 10.1021/ml300143d (査読有)

DedA protein relates to action-mechanism of halicyclamine A, a marine spongean macrocyclic alkaloid, as an anti-dormant mycobacterial substance. Arai, M.; Liu, L.; Fujimoto, T.; Setiawan, A., Kobayashi, M.

Marine Drugs **2011**, *9*, 984-993. DOI: 10.3390/md9060984 (査読有)

Concise synthesis and structure-activity relationship of furospinosulin-1, a hypoxia-selective growth inhibitor from marine sponge. Kotoku, N., Fujioka, S., Nakata, C., Yamada, M., Sumii, Y., Kawachi, T., Arai, M., Kobayashi, M. *Marine Drugs* **2011**, *67*, 6673-6678. DOI: 10.1016/j.tet.2011.05.009 (査読有)

Action-mechanism of trichoderin A, an anti-dormant mycobacterial aminolipopeptide from marine sponge-derived *Trichoderma* sp. Pruksakorn, P., Arai, M., Liu, L., Moodley, P., Jacobs, Jr., W.R., Kobayashi, M. *Biol. Pharm. Bull.* **2011**, *34*, 1287-1290. DOI: 10.1248/bpb.34.1287 (査読有)

[学会発表](計68件)

- 1) 「潜在性結核菌に対する抗菌物質 nybomycin の標的分子解析」荒井雅吉, 神谷謙太郎, 住井裕司, 申多英, Patamaporn Pruksakorn, 韓智秀, 古徳直之, 小林資正 日本薬学会第136年会、2016/3/28、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
- 2) 「海洋生物由来の栄養飢餓選択的増殖阻害物質の探索と創薬への展開」古徳直之 日本薬学会第136年会 一般シンポジウム「MONOTORIの新戦略」、2016/3/27、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
- 3) “Exploring novel drug target for cancer chemotherapy by the study of furospinosulin-1, a hypoxia-selective growth inhibitor against cancer cells” Masayoshi Arai The 6th Queenstown Molecular Biology Meeting in Shanghai, 2016/3/17, Shanghai(China)
- 4) "Target identification of agelasine D, a marine spongean diterpene alkaloid, as an antidormant mycobacterial substance." Masayoshi Arai, Yoshi Yamano, Andi Setiawan and Motomasa Kobayashi PACIFICHEM 2015, 2015/12/17, Hawaii (USA)
- 5) 「実用的な医薬リード化合物の創製を指向した海洋天然物の合成化学研究」古徳直之 日本生薬学会第62回年会、2015/9/12、長良川国際会議場(岐阜県・岐阜市)
- 6) 「海綿由来環状デプシペプチド arenastatin A の新規結合タンパク質の同定」荒井雅吉, 河内崇志, 高市伸宏, 馬田哲也, 古徳直之, 小林資正 第57回天然有機化合物討論会、2015/9/9、神奈川県民ホール(神奈川県・横浜市)
- 7) 「低酸素環境選択的がん細胞増殖阻害物質 dictyoceratin-C の標的分子解析」河内崇志, 荒井雅吉, 古徳直之, 小林資正 第19回日本がん分子標的治療学会学術集会、2015/6/11、松山全日空ホテル(愛媛県・松山市)
- 8) 「Phenotypic screeningによる活性天然物探索と新規薬剤標的の開拓」荒井雅吉 日本薬学会第135年会 一般シンポジウム「天然物ケミカルバイオロジー(3): 天然物ターゲット ID 最前線」、2015/3/28、神戸学院大学(兵庫県・神戸市)
- 9) 「Cortistatin A アナログ化合物の構造活性相関と標的の同定への応用」古徳直之、伊藤 葵、水野華奈子、渋谷俊一、小林資正 日本薬学会第135年会、2015/3/27、デザイン・クリエイティブセンター神戸(兵庫県・神戸市)
- 10) 「腫瘍内細胞の表現型変化を制御する海洋天然物からの創薬とケミカルバイオロジー研究」荒井雅吉 第32回メディアシナルケミストリーシンポジウム、2014/11/27、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)
- 11) 「グルコース飢餓環境選択的がん細胞増殖阻害作用を有する新規ポリケチド類の化学構造と生物活性」古徳直之、戸田和成, 荒井雅吉, 石田良典, 松本紘和, 村岡 修, 小林資正 第56回天然有機化合物討論会、2014/10/16、高知県立県民文化ホール(高知県・高知市)
- 12) 「海洋由来放線菌が産生する nybomycin の潜在性結核菌に対する抗菌活性とその作用メカニズム」荒井雅吉, 神谷謙太郎, 住井裕司, 申多英, Patamaporn Pruksakorn, 韓智秀, 古徳直之, 小林資正 日本生薬学会第61年会、2014/9/14、福岡大学薬学部(福岡県・福岡市)
- 13) “Phenotypic Screening and Chemical Biology for Exploring New Medicinal Seeds and Drug Targets” Masayoshi Arai The 8th JSP-CCTCNM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, 2014/9/13, 福岡大学薬学部(福岡県・福岡市)
- 14) 「プローブ分子を用いた cortistatin A の標的分子の解析研究」伊藤 葵, 古徳直之, 住井裕司, 角居雄太, 小林資正

- 日本薬学会第 134 年会、2014/3/29、熊本大学（熊本県・熊本市）
- 15) 「潜在性結核菌に有効な海綿由来テトラミン酸 melophlin 類の抗菌活性とその標的分子の解明」 荒井雅吉, 山野 喜, 神谷謙太郎, 小林資正 日本薬学会第 134 年会、2014/3/28、熊本大学(熊本県・熊本市)
- 16) “Creation of novel drug target for cancer chemotherapy by the study of furospinosulin-1, a hypoxia-selective growth inhibitor against cancer cells” Masayoshi Arai, Naoyuki Kotoku, Motomasa Kobayashi The 7th Japan-Korea Chemical Biology Symposium, 2014/2/10, Jeju Island (Korea)
- 17) 「海洋天然物 cortistatin A を基盤とする抗腫瘍活性リード化合物の創製」 古徳直之 第 31 回メディシナルケミストリーシンポジウム MCS サテライトセッション、2013/11/20、アステールプラザ（広島県・広島市）
- 18) 「Cortistatin A の標的分子同定のためのプローブ分子の合成」 伊藤 葵, 古徳直之, 住井裕司, 角居雄太, 小林資正 第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2013/10/12、同志社女子大学薬学部（京都府・京田辺市）
- 19) 「低酸素環境選択的がん細胞増殖阻害物質 furospinosulin-1 の標的分子の解明」 荒井雅吉, 河内崇志, 中田千晶, 古徳直之, 小林資正 第 55 回天然有機化合物討論会、2013/9/18、同志社大学寒梅館（京都府・京都市）
- 20) 「低酸素環境選択的がん細胞増殖阻害物質 furospinosulin-1 のケミカルバイオロジー研究による新規薬剤標的分子の創出」 荒井雅吉, 河内崇志, 中田千晶, 佐藤陽紀, 古徳直之, 小林資正 第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2012/11/28、タワーホール船堀（東京都・江戸川区）
- 21) 「海洋天然物 cortistatin A を基盤とする抗腫瘍活性リード化合物の創製」 古徳直之, 住井裕司, 林 剛史, 田村 理, 河内崇志, 塩村 昌, 竹島亜季, 荒井雅吉, 小林資正 第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2012/11/28、タワーホール船堀（東京都・江戸川区）
- 22) 「潜在性結核菌に有効な抗菌物質の探索とゲノム DNA ライブラリーを利用する標

的分子の解明」 荒井雅吉, 山野 喜, 韓 智秀, Patamaporn Pruksakorn, 小林資正 第 54 回天然有機化合物討論会、2012/9/19、東京農業大学（東京都・世田谷区）

- 23) 「海洋天然物 cortistatin A を基盤とする抗がんリード化合物の創製」 古徳直之, 荒井雅吉, 小林資正 日本薬学会第 133 年会 一般シンポジウム「天然物ケミカルバイオロジー：分子標的と活性制御」、2013/3/30、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

〔図書〕(計 1 件)

“Search for New Medicinal Seeds from Marine Organisms” Kobayashi, M.; Kotoku, N.; Arai, M. Chembiomolecular Science: At the Frontier of Chemistry and Biology (Springer) 2013, pp. 93-101.

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：抗がん物質のスクリーニング法
 発明者：小林資正, 荒井雅吉, 古徳直之, 河内崇志
 権利者：同上
 種類：特許
 番号：特願 2012-184400
 出願年月日：2012 年 8 月 23 日出願
 国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.phs.osaka-u.ac.jp/index.cgi>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 資正 (KOBAYASHI, Motomasa)
 大阪大学大学院・薬学研究科・教授
 研究者番号：40116033

(2) 連携研究者

荒井 雅吉 (ARAI, Masayoshi)
 大阪大学大学院・薬学研究科・准教授
 研究者番号：80311231

古徳 直之 (KOTOKU, Naoyuki)
 大阪大学大学院・薬学研究科・助教
 研究者番号：20362618