

平成21年 3月31日現在

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2004～2008

課題番号：16106011

研究課題名（和文） バイオインターフェイス構築への蛋白質工学的展開

研究課題名（英文） Protein Engineering for Construction of Bio-interfaces

研究代表者

熊谷 泉 (KUMAGAI IZUMI)

東北大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：10161689

研究成果の概要：本研究では、医薬開発、ナノ材料への応用の著しい加速を可能にする技術基盤の構築を目的に、特に生体免疫系では特異的抗原性が発現し難い、細胞表面抗原、工学材料表面に焦点を絞り、特異的抗体分子の人工選択とその機能評価を進めた。結果、新たに取得した抗体の人工組換えや精密機能解析に基づき、医用への展開が期待できる複数の非天然型抗体分子の構築や、蛋白質間、あるいは蛋白質と工学材料間のバイオインターフェイスとして機能する抗体分子の構築に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004年度	31,100,000	9,330,000	40,430,000
2005年度	19,000,000	5,700,000	24,700,000
2006年度	13,900,000	4,170,000	18,070,000
2007年度	11,100,000	3,330,000	14,430,000
2008年度	11,100,000	3,330,000	14,430,000
総計	86,200,000	25,860,000	112,060,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：プロセス工学・生物機能・バイオプロセス

キーワード：バイオインターフェイス、ペプチド移植、マテリアル認識抗体、酸化亜鉛認識抗体、金表面特異的抗体、高機能性非天然型抗体、無作為変異導入、ファージ提示法

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトゲノム解析がほぼ完了し、研究の重点は医薬品や診断技術等への具体的応用を目指した蛋白質の構造・機能解析に移りつつある。特に網羅的解析の中から得られたゲノム情報と蛋白質の立体構造情報に基づいて、社会的要請に応じた機能性蛋白質分子の創製を目指した研究が重要な位置付けとなっている。このような中、標的分子に対して高い特異性・親和性を持つ蛋白質分子の網羅的な創製は、さまざまな分野での要請が極めて高

い。抗体は、そのような中で最も理想的かつ現実的な蛋白質である。

## 2. 研究の目的

ヒト抗体遺伝子群は天然に存在する蛋白質の機能単位の膨大なライブラリーととらえることができる。本研究では、抗体医薬開発、ナノ材料への応用の著しい加速を可能にする技術基盤の構築を目的としている。特に生体免疫系では特異的抗原性が発現し難い、細胞表面抗原、工学材料表面に焦点を絞り、

特異的認識抗体分子の人工選択とその機能評価を進め、細胞表面および材料表面に存在しうる認識場に関する知見に基づき、抗体の人工組換えによる、蛋白質や細胞間と工学材料間のバイオインターフェイスの人工設計の基盤構築を目指した。

### 3. 研究の方法

本研究では、(1)ヒト抗体分子の選択と調製、(2)人工的分子形態の構築と利用、(3)選択された抗体の高効率な調製系の構築の観点から開発を進め、(1)ではさらに①ヒト細胞表面抗原、②工学材料、③得られた抗体の分子認識能の解析に、それぞれ焦点を絞り進めた。抗体ライブラリーの構築や、スクリーニング後の配列解析、発現ベクターの確認等にジェネティックアナライザを用いた。倒立電動リサーチ顕微鏡は、蛍光顕微鏡用冷却 CCD カメラを搭載させ、治療抗体と材料表面特異的抗体の両者の機能評価に、高速冷却遠心機と恒温振とう培養機は、組換え抗体の大量調製にそれぞれ用いて研究開発を推進させた。

### 4. 研究成果

#### (1)ヒト抗体分子の選択と調製

①ヒト細胞表面抗原：ファージ提示法と生細胞パニングを組み合わせた新規選択手法の確立などにより、DR5 に対する抗体の取得や CD16 特異的抗体のヒト型化とその最適化等、多くの成果を得たが、ここでは特筆すべき点として、EGFR 特異的ヒト型化抗体の最適化と現実的な医用展開に関して記述する。詳細は後述するが、結晶構造解析により得た情報も加えることで、数 10 倍親和性が向上したクローンを複数取得することに成功した(図 1)。この EGFR 特異的抗体に基づく diabody(*Cancer Immunol. Immunother.*, **53**, 497-509 (2004))は、ヒト型化、及び変異導入によるその最適化の終了(*Clin. Cancer Res.*, **12**, 4036-42 (2006)、特許登録 :3803790(2006)、欧州特許登録 :03255113.7-1222(2008))、担がんマウス治療実験での劇的な効果、そして何より世界に類を見ない人工抗体医薬としての可能性が評価され、平成 16 年 10 月に文部科学省・がんトランスレーショナル・リサーチ (TR) 事業に採択された。

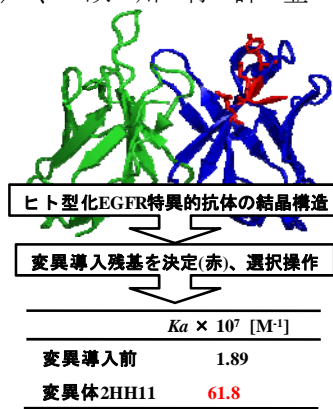


図1 結晶構造解析に基づく親和性の向上の一例

この TR 事業は、当該 diabody の治験薬に準拠した製造法の開発を主としており、目標が明確に異なるが、本研究課題の最終目標の 1 つである抗体の人工的分子形態の構築と医用への展開が、早期に進展したことは大きな成果であるといえる。

②工学材料：SPR を用いた選択システムの開発も進めた結果、蒸着金表面特異的抗体の選択に成功した(図 2、*J. Biol. Chem.*, **283**, 36031-8 (2008)、特願 2005-105155)。現在、金属や半導体化合物に特異的に結合するペプチドの報告が *Nature* 等でなされているが、その結合定数は  $10^{-5} \sim 10^{-6} M$  程度でありインターフェイス分子として十分な結合性を有していない。しかし、本研究で選択した金表面特異的抗体の結合定数は  $10^{-10} M$  程度と格段に強い結合性を示し、高い特異性も確認することができた。さらに、germ line では出現頻度の低い残基への変異導入や熱安定なフレームワークへの CDR 移植によって、材料インターフェイス分子としての活性と特異性を保持しつつ抗体の安定性を向上させることに成功した。一方で、より簡便な材料特異的抗体の取得方法の試みとして、材料認識ペプチドを CDR 移植することによる機能発現を行った。具体的には、様々な金属酸化物に結合するペプチドをファージ提示法より独自に選択した結果、多機能セラミックスである酸化亜鉛を用いて選択されたペプチドの結合活性は前述の既に報告されているペプチドに比べて結合定数が  $10^{-7}$  程度と非常に強く、明瞭な材料選択性も示した(*Adv. Mater.* **17**, 2571-5 (2005)、国際特許出願 PCT/JP2008/52917)。また、選択されたペプチドの C 末端にシステインを導入すると、これまで報告されていない室温という低温で酸化亜鉛を合成する機能(ミネラルゼーション機能)も発現することがわかった。続いて、抗体可変領域断片中にある 6 つの CDR 領域に、

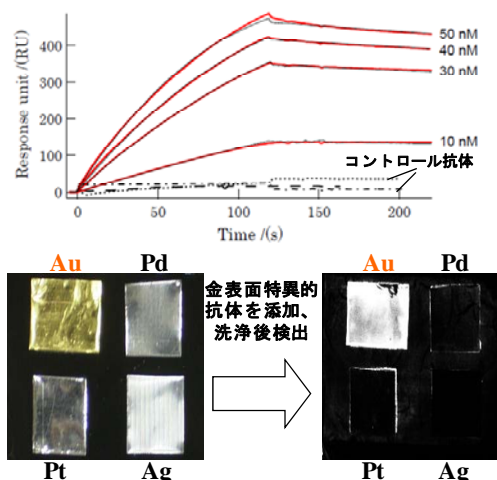


図2 金表面特異的抗体の結合試験(上)と各種金属を用いた結合選択性の確認(下)

選択された酸化亜鉛認識ペプチドの移植を行った。結果、酸化亜鉛への結合と材料選択性の両機能が発現され、材料認識ペプチドを用いた抗体への材料表面結合抗体の作製は可能であることが確認された (*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **365**, 751-7 (2008))。材料特異的抗体の網羅的、かつ簡便な取得法として、新規性が高く、独創的な手法であるといえる。

③得られた抗体の分子認識能の解析: EGFR 特異的ヒト型化抗体の結晶構造解析に成功し、ヒト型化前との比較、考察を(1)–①で記述したような親和性の回復に生かすとともに、各変異体の熱力学的手法などを用いた精密機能解析より、ヒト型化抗体の分子認識に関する重要な情報を蓄積することに成功した (*J. Biol. Chem.*, **283**, 1156-66 (2008)、*Protein Sci.*, **17**, 261-70 (2008))。人工選択により調製した生分解性プラスチック (PHB) 特異的抗体に関しては、薄膜加工した PHB 膜に対しても解離平衡定数が 14 nM 程度の高い親和性を示し、PHB 分解酵素による加水分解を抑制する機能も有していることが明らかになった。さらに、その結晶構造に基づき抗原への結合に重要な相補性決定領域 (CDR) 上で表面に露出しているアミノ酸残基を対象にアラニン置換変異体を網羅的に 50 種程度作製し、PHB 薄膜への結合活性評価を行ったところ、材料表面認識にも抗体表面に Hot spot が存在していることが明らかになった。結果、この PHB 特異的抗体の結合は、水素結合等の積極的な静電的相互作用で行われているのではなく、芳香族基を中心としたファンデルスワールス力や  $\pi$  共役系静電的相互作用、または溶媒と環境によるエントロピー的要因によって駆動されていることが新たに分かった (*Bioconjug. Chem.*, **18**, 645-51 (2007))。

### (2) 人工的分子形態の構築と利用

上述の医用応用目指す EGFR 特異的ヒト型化抗体に基づく diabody に関して、更なる高機能化に向けた分子設計と構築した分子の機能評価を行った。具体的には、極力副産物が出来にくい形態にすること、価数の増加による avidity 効果を得ること、そして ADCC 効果の誘導とプロテイン A による簡易精製を可能とするために、ヒト Fc 領域との融合を基盤とした複数の非天然型二重特異性抗体を構築した結果、いずれも diabody を大幅に凌駕する抗腫瘍効果を発揮させることに成功した (*J. Biol. Chem.*, **282**, 27659-65 (2007)、*J. Immunother.*, **31**, 752-61 (2008)、国際特許出願 PCT/JP2006/320571)。その一例を図 3 に示すが、これらの分子も臨床展開に大いに期待がもたれており学術的インパク

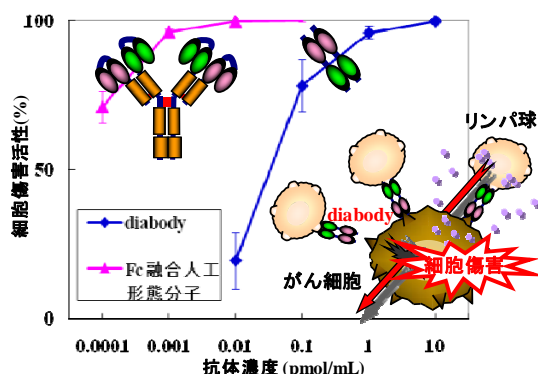


図3 がん治療を目的とするdiabodyとその高機能化

トの高い成果といえる。一方で本研究課題の大きな最終目標の1つであるインターフェイスを形成する人工バイオ分子の創製に向けて、上述したように新たに得た抗体、情報を最大限生かして材料特異的抗体と生体分子特異的抗体とを組み合わせた二重特異性抗体の構築を進めた。金表面特異的抗体とリゾチーム特異的抗体から成る diabody は、シリコン基板上にマイクロパターニングされた金スポットへのリゾチームの自発的な固定化を示した。この固定化法は、室温・中性水溶液中の金パターニングシリコン基板上へただ単に二重特異性抗体とリゾチームを添加するだけで、リゾチームが金スポット模様に沿って基板上へパターニングされるもので、この成功は、マイクロレベル以下の蛋白質パターニングとして利用可能な技術であることを示している (図 4)。以上のように、材料表面特異的、かつ高親和な抗体を用いることで、無機材料-生体分子間のインターフェイス分子として十分に機能を発揮できるという極めて先駆的な成果を得た。

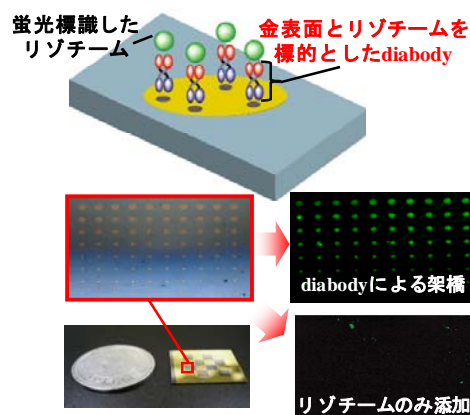


図4 diabodyによる金表面へのリゾチームの固定化

### (3) 選択された抗体の高効率な調製系の構築

人工組換えにより得られる抗体分子は遺伝子工学的な手法でのみ調製が可能であり、研究代表者等は、大腸菌で大量に発現する不溶性顆粒から、免疫グロブリンフォールドの

高効率再生系を確立してきた。このためこの再生プロセスを更に整備して、選択された有用ヒト抗体断片を大量調製し、治療・臨床検査薬・再生医療や生体材料としての現実的利用を目指してきた。diabodyにも適用させることに成功したが(*Protein Eng. Des. Sel.*, **10**, 597-603 (2008))、抗体の可変領域断片を基盤とする低分子抗体は、生体内でのクリアランスが早いという問題がある。そこで、再生プロセスにポリエチレングリコール(PEG)付加工程を組み込むことで、組換え蛋白質の分散性、溶解度の向上、さらには体内動態の改善も実現可能な新規調製プロセスを開発した(特願 2008-126612)。一方で、前述の通り、より少量で効果を示す次世代型の抗体医薬の中には、Fc 領域の付加等により、比較的高分子量の非天然型組換え抗体も含まれている。即ち、大腸菌を用いた大量調製系が利用困難な分子も含まれていたため、従来の調製系に加えて動物細胞発現系、および昆虫細胞発現系の利用も進めた。特に動物細胞発現系に関しては遺伝子を増幅させることによる発現量の向上や、一過性発現による迅速な調製系の検討も行い、人工抗体の用途、形態に応じた調製系の整備を行った。

#### 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 27 件)

1. 熊谷 泉, 浅野竜太郎, 次世代抗体医薬の分子設計, *ケミカルエンジニアリング*, **54**, 65-71 (2009). 査読無
2. Asano R., Kawaguchi H., Watanabe Y., Nakanishi T., Umetsu M., Hayashi H., Katayose Y., Unno M., Kudo T., Kumagai I., Diabody-based recombinant formats of humanized IgG-like bispecific antibody with effective retargeting of lymphocytes to tumor cells, *J. Immunother.*, **31**, 752-761 (2008). 査読有
3. Asano R., Sone Y., Ikoma K., Hayashi H., Nakanishi T., Umetsu M., Katayose Y., Unno M., Kudo T., Kumagai I., Preferential heterodimerization of a bispecific diabody based on a humanized anti-EGFR antibody 528, *Protein Eng. Des. Sel.*, **10**, 597-603 (2008). 査読有
4. Hattori T., Umetsu M., Nakanishi T., Tsumoto K., Ohara S., Abe H., Naito M., Asano R., Adschiri T., Kumagai I., Grafting of material-binding function into antibodies Functionalization by peptide grafting, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **365**, 751-757 (2008). 査読有
5. Makabe K., Nakanishi T., Tsumoto K., Tanaka Y., Kondo H., Umetsu M., Sone Y., Asano R., Kumagai I., Thermodynamic consequences of mutations in Vernier zone residues of a humanized anti-human epidermal growth factor receptor (EGFR) murine antibody, 528, *J. Biol. Chem.*, **283**, 1156-1166 (2008). 査読有
6. Nakanishi T., Tsumoto K., Yokota A., Kondo H., Kumagai I., Critical Contribution of VH-VL Interaction to Reshaping of an Antibody: The case of humanization of anti-lysozyme antibody, HyHEL-10, *Protein Sci.*, **17**, 261-270 (2008). 査読有
7. Tsumoto K., Yokota A., Tanaka Y., Ui M., Tsumuraya T., Fujii I., Kumagai I., Nagumo Y., Oguri H., Inoue M., Hiramata M., Critical contribution of aromatic rings to specific recognition of polyether rings. The case of ciguatoxin CTX3C-ABC and its specific antibody 1C49, *J. Biol. Chem.*, **283**, 12259-12266 (2008). 査読有
8. Umetsu M., Hattori T., Kikuchi S., Muto I., Nakanishi T., Watanabe H., Kumagai I., Nanoparticles with affinity for biopolymer - Bioassisted room-temperature selective multistacking of inorganic particles on biopolymer film -, *J. Mater. Res.*, **23**, 3241-3246 (2008). 査読有
9. Watanabe H., Nakanishi T., Umetsu M., Kumagai I., Human Anti-gold Antibodies: BIOFUNCTIONALIZATION OF GOLD NANOPARTICLES AND SURFACES WITH ANTI-GOLD ANTIBODIES., *J. Biol. Chem.*, **283**, 36031-36038 (2008). 査読有
10. 熊谷 泉, 浅野竜太郎, リンパ球とがん細胞を認識するヒト型化二重特異性抗体, *Drug Delivery System*, **23**, 518-525 (2008). 査読無
11. Asano R., Watanabe Y., Kawaguchi H., Fukazawa H., Nakanishi T., Umetsu M., Hayashi H., Katayose Y., Unno M., Kudo T., Kumagai I., Highly effective recombinant format of a humanized IgG-like bispecific antibody for cancer immunotherapy with retargeting of lymphocytes to tumor cells, *J. Biol. Chem.*, **282**, 27659-27665 (2007). 査読有
12. Shiroishi M., Tsumoto K., Tanaka Y., Yokota A., Nakanishi T., Kondo H., Kumagai I., Structural consequences of mutations in interfacial Tyr residues of a protein antigen-antibody complex. The case of HyHEL-10-HEL, *J. Biol.*

- Chem.*, **282**, 6783-6791 (2007). 査読有
13. Watanabe H., Tsumoto K., Taguchi S., Yamashita K., Doi Y., Nishimiya Y., Kondo H., Umetsu M., Kumagai I., A Human antibody fragment with high affinity for biodegradable polymer film, *Bioconjug. Chem.*, **18**, 645-651 (2007). 査読有
  14. 中西 猛, 熊谷 泉, 抗体ライブラリー技術の現状と今後の展望, 細胞工学, **26**, 254-257 (2007). 査読無
  15. Asano R., Sone Y., Makabe K., Tsumoto K., Hayashi H., Katayose Y., Unno M., Kudo T., Kumagai I., Humanization of the bispecific epidermal growth factor receptor x CD3 diabody and its efficacy as a potential clinical reagent, *Clin. Cancer Res.*, **12**, 4036-4042 (2006). 査読有
  16. Shiroishi M., Kuroki K., Ose T., Rasubala L., Shiratori I., Arase H., Tsumoto K., Kumagai I., Kohda D., Maenaka K., Efficient leukocyte Ig-like receptor signaling and crystal structure of disulfide-linked HLA-G dimer, *J. Biol. Chem.*, **281**, 10439-10447 (2006). 査読有
  17. Shiroishi M., Kuroki K., Rasubala L., Tsumoto K., Kumagai I., Kurimoto E., Kato K., Kohda D., Maenaka K., Structural basis for recognition of the nonclassical MHC molecule HLA-G by the leukocyte Ig-like receptor B2 (LILRB2/LIR2/ILT4/CD85d), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 16412-16417 (2006). 査読有
  18. Shiroishi M., Kuroki K., Tsumoto K., Yokota A., Sasaki T., Amano K., Shimojima T., Shirakihara Y., Rasubala L., van der Merwe P.A., Kumagai I., Kohda D., Maenaka K., Entropically driven MHC class I recognition by human inhibitory receptor leukocyte Ig-like receptor B1 (LILRB1/ILT2/CD85j), *J. Mol. Biol.*, **355**, 237-248 (2006). 査読有
  19. 熊谷 泉, 林 洋毅, 浅野 竜太郎, 抗 EGF レセプター・抗 CD3 二重特異性抗体の抗腫瘍作用, 臨床免疫, **45**, 497-502 (2006). 査読無
  20. Makabe K., Asano R., Ito T., Tsumoto K., Kudo T., Kumagai I., Tumor-directed lymphocyte-activating cytokines: refolding-based preparation of recombinant human interleukin-12 and an antibody variable domain-fused protein by additive-introduced stepwise dialysis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **328**, 98-105 (2005) 査読有
  21. Nakano K., Asano R., Tsumoto K., Kwon H., Goins W.F., Kumagai I., Cohen J.B., Glorioso J.C., Herpes simplex virus targeting to the EGF receptor by a gD-specific soluble bridging molecule, *Mol. Ther.*, **11**, 617-626 (2005) 査読有
  22. Umetsu M., Mizuta M., Tsumoto K., Ohara S., Takami S., Watanabe H., Kumagai I., Adschiri T., Bioassisted room-temperature immobilization and mineralization of zinc oxide -The structural ordering of ZnO nanoparticles into a flower-type morphology, *Adv. Mater.*, **17**, 2571-2575 (2005) 査読有
  23. Umetsu M., Tsumoto K., Nitta S., Adschiri T., Ejima D., Arakawa T., Kumagai I., Nondenaturing solubilization of beta2 microglobulin from inclusion bodies by L-arginine, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **328**, 189-197 (2005) 査読有
  24. Hayashi H., Asano R., Tsumoto K., Katayose Y., Suzuki M., Unno M., Kodama H., Takemura S., Yoshida H., Makabe K., Imai K., Matsuno S., Kumagai I., Kudo T., A highly effective and stable bispecific diabody for cancer immunotherapy: cure of xenografted tumors by bispecific diabody and T-LAK cells, *Cancer Immunol. Immunother.*, **53**, 497-509 (2004) 査読有
  25. Nagumo Y., Oguri H., Tsumoto K., Shindo Y., Hiramata M., Tsumuraya T., Fujii I., Tomioka Y., Mizugaki M., Kumagai I., Phage-display selection of antibodies to the left end of CTX3C using synthetic fragments, *J. Immunol. Meth.*, **289**, 137-146 (2004) 査読有
  26. Okazaki A., Shoji-Hosaka E., Nakamura K., Wakitani M., Uchida K., Kakita S., Tsumoto K., Kumagai I., Shitara K., Fucose depletion from human IgG1 oligosaccharide enhances binding enthalpy and association rate between IgG1 and Fc $\gamma$ RIIIa, *J. Mol. Biol.*, **336**, 1239-1249 (2004) 査読有
  27. Umetsu M., Ashish K., Tsumoto K., Kumagai I., Pathway to insoluble aggregates on the refolding of a single-chain Fv antibody: morphological changes of aggregated protein on refolding, *Chem. Lett. (Jpn.)*, **33**, 1600-1601 (2004) 査読有

[学会発表] (計6件)

1. 熊谷 泉, 次世代抗体創薬のバイオ工学を目指して, 第11回シンポジウム ゲノム創薬フォーラム, 2008年11月7日, 東京
2. Ryutaro Asano, Efficacy of Humanized IgG-like Bispecific Antibody Formats in Cancer Immunotherapy, Antibodies - Europe, 2007年11月7日, Wien
3. Mitsuo Umetsu, Bottom-up Creation for Antibody with High Affinity for Inorganic Materials, 2007 MRS Spring Meeting, 2007年4月12日, San Francisco
4. 熊谷 泉, アカデミアからの蛋白質製造の技術移管と効率的プロセス開発, 第5回トランスレーショナルリサーチ研修会, 2007年3月2日, 神戸
5. 熊谷 泉, 抗体分子からバイオインターフェイスへの展開, Bio Japan 2006, 2006年9月15日, 大阪
6. Mitsuo Umetsu, Fabrication of antibody with affinity for inorganic materials by CDR-grafting techniques, Antibody Engineering Conference, 2006年6月16日, 鹿児島

[図書] (計2件)

1. 浅野竜太郎, 熊谷 泉, シーエムシー出版, がん免疫療法への応用研究を目指した抗体-diabody-, バイオ医薬の開発技術とシーズ, 151-161 (2009)
2. 熊谷 泉, 浅野竜太郎, 中西 猛, シーエムシー出版, 抗体ドメインの積み木細工による高機能化と医用への展開, 抗体医薬の最前線, 3-13 (2007)

[産業財産権]

○出願状況 (計4件)

1. 名称: 組換え型ポリペプチドの製造方法  
発明者: 熊谷 泉, 浅野竜太郎, 中西 猛, 梅津光央  
権利者: 国立大学法人東北大学  
種類: 特許  
番号: 特願 2008-126612 号  
出願年月日: 2008年5月14日  
国内外の別: 国内
2. 名称: 酸化亜鉛結合性タンパク質及びその用途  
発明者: 梅津光央, 熊谷 泉, 浅野竜太郎, 中西 猛  
権利者: 国立大学法人東北大学  
種類: 特許  
番号: PCT/JP2008/52917  
出願年月日: 2008年2月14日  
国内外の別: 国外

3. 名称: 高機能性二重特異性抗体  
発明者: 熊谷 泉, 浅野竜太郎  
権利者: 国立大学法人東北大学  
種類: 特許  
番号: PCT/JP2006/320571  
出願年月日: 2006年10月16日  
国内外の別: 国外
4. 名称: 金結合性タンパク質及びその用途  
発明者: 塩塚秀則, 今村剛士, 熊谷 泉  
権利者: キヤノン株式会社  
種類: 特許  
番号: 特願 2005-105155  
出願年月日: 2005年3月31日  
国内外の別: 国内

○取得状況 (計1件)

1. 名称: 新規なダイアボディ型二重特異性抗体  
発明者: 熊谷 泉, 工藤俊雄, 津本浩平, 浅野竜太郎  
権利者: 東北テクノアーチ  
種類: 特許  
番号: 特許登録 3803790 号  
出願年月日: 2006年5月19日  
国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ

<http://www.che.tohoku.ac.jp/~kuma/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熊谷 泉 (KUMAGAI IZUMI)

東北大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 10161689

(2) 研究分担者

梅津 光央 (UMETSU MITSUO)

東北大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号: 70333846

浅野 竜太郎 (ASANO RYUTARO)

東北大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号: 80323103

(3) 連携研究者

津本 浩平 (TSUMOTO KOUHEI)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授

研究者番号: 90271866