

平成 22 年 5 月 13 日現在

研究種目：基盤研究（S）  
 研究期間：2005～2009  
 課題番号：17101007  
 研究課題名（和文） 人工複合糖質プローブの創製と高次生命機能の制御  
 研究課題名（英文） CREATION OF ARTIFICIAL COMPLEX CARBOHYDRATE PROBES AND MODULATION OF HIGHER BIOLOGICAL FUNCTIONS  
 研究代表者  
 木曾 真（KISO MAKOTO）  
 岐阜大学・応用生物科学部・教授  
 研究者番号：90092931

## 研究成果の概要（和文）：

糖鎖の中でも特に多彩な生理機能を発現するシアル酸含有スフィンゴ糖脂質ガングリオシドの実践的大量合成法を開発し、800 種に及ぶ人工複合糖質プローブの創出に成功しました。この成果は、インフルエンザや細菌毒素の感染、免疫応答、がん、炎症、自己免疫性神経疾患などの病態の理解に世界的な貢献をしました。現在、薬の開発や細胞生物学への先端的応用研究が進行しています。

## 研究成果の概要（英文）：

Gangliosides, sialic acid-containing glycosphingolipids, express a variety of biological functions. We have first succeeded in the practical syntheses of around 800 species of ganglioside probes, making world-wide contributions to understanding the infectious diseases by influenza and bacterial toxins, immune response, cancer, inflammation, autoimmune neuronal diseases, and so on. The pioneering study toward applications in medicinal chemistry and cell biology is now going.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	15,500,000	4,650,000	20,150,000
2006 年度	15,200,000	4,560,000	19,760,000
2007 年度	13,600,000	4,080,000	17,680,000
2008 年度	12,300,000	3,690,000	15,990,000
2009 年度	13,200,000	3,960,000	17,160,000
総計	69,800,000	20,940,000	90,740,000

## 研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：①糖鎖 ②ガングリオシド ③複合糖質 ④感染 ⑤癌 ⑥免疫 ⑦脳・神経

## 1. 研究開始当初の背景

近年、糖鎖・複合糖質は、その多彩な分子構造と生命機能に大きな注目が集まっている。これらの分子は、ウィルスや細菌毒素、ホルモンなどの受容体機能の他に、細胞の認

識や情報伝達、細胞の分化・増殖、がん化、免疫応答、炎症、脳神経機能などの基本的でかつ動的な生命現象に深く関わっており、ポスト・ゲノム研究の中心的研究課題となっている。これらの生命現象を分子のレベルで解

明することにより、創薬や医学・生物学への世界的貢献が期待される。

## 2. 研究の目的

(1) ガングリオシドを中心とした人工複合糖質プローブの創製と革新的利用技術の創出

(2) インフルエンザ及び細菌毒素の感染機構解明と創薬への応用

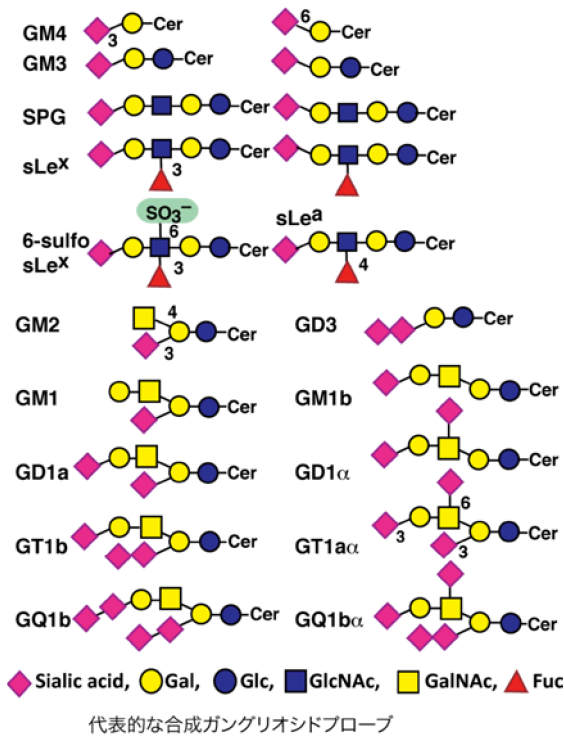
(3) セレクチン及び Siglec をメディエーターとするがん関連糖鎖抗原の分子基盤の確立、ならびにがん・免疫制御への応用

(4) シアル酸認識レクチン Siglec による免疫系高次生命機能の制御と動的分子機構の解明

(5) 自己免疫性神経疾患の分子機構解明と制御について、基盤的かつ総合的研究を行う。

## 3. 研究の方法

シアル酸含有スフィンゴ糖脂質ガングリオシドの実践的大量合成法を開発し、インフルエンザ及び細菌毒素受容体の糖鎖リガンド、L-セレクチンリガンド、Siglec リガンド、がん関連シアロ糖鎖抗原、自己免疫性疾患関連糖鎖抗原、神経分化誘導性複合糖質の創製を岐阜大学チーム（木曾，石田，安藤）が担当、供給し、分子基盤を確立するとともに、神奈木グループ、矢部グループ、Crocker グループとの共同研究により高次生命機能の解明と制御を目指す。



## 4. 研究成果

(1) ①画期的なシアロ糖鎖構築法、ならびにセラミドの分子内グリコシル化を鍵反応

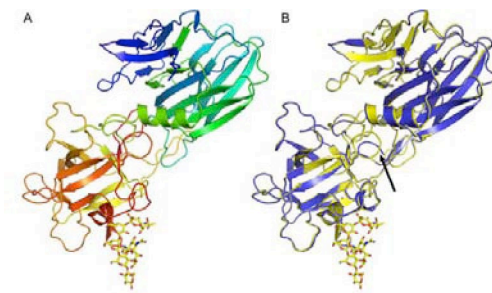
とする系統的かつ実践的ガングリオシド合成法（特許①）を世界に先駆けて開発することにより、800 種に及ぶ人工複合糖質プローブの創出に成功した。

②ラクタム化によりシアル酸の反応性を向上させ、それを糖受容体に用いることで、シアル酸の二量体、オリゴ体を構築する方法を世界で初めて確立した。

③DTBS 効果の発見によって O-グリコシド型糖タンパク質糖鎖の効率的合成法の開発にも成功し、国内外において高い評価を得ている。

(2) ①シアリルパラグロボシド (SPG) プローブによる新型インフルエンザウイルス (H1N1)、及び高病原性トリインフルエンザウイルス (H5N1) の感染分子機構の解析に成功し (Nature Biotech., 2009, Nature 2006)、新規抗インフルエンザ薬の創製（特許①）にも成功した。

②人工ガングリオシド GT1b プローブを用いてボツリヌス毒素の感染分子機構を明らかにした (PLoS Pathogens, 2008)。



A. ボツリヌス毒素リボン構造の紅色表示。N-末端が青色でC-末端が茶色。ガングリオシドGT1bが黄色。  
B. リガンド存在下(黄色)と非存在下(青色)のボツリヌス毒素の比較。矢印は1228-1234の部分を示す。  
ボツリヌス毒素とガングリオシドGT1b複合体の結晶構造

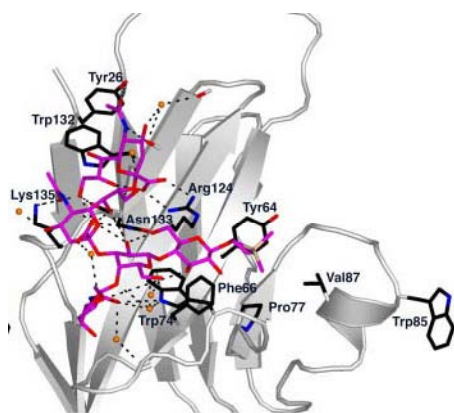
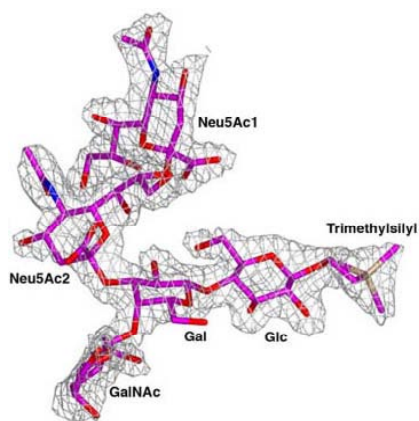
(3) ①L-セレクチンの糖鎖リガンドであるシアリル 6-スルホルイス X プローブの開発によって、シアリル 6-スルホルイス X 抗原が、正常人の末梢血では、ごく少数の T 細胞集団に特異的に発現すること、そして、これらの T 細胞は皮膚特異的にホーミングするヘルパーメモリー T 細胞であることが判明し、皮膚の免疫疾患の発生に重要な役割を演じていることを明らかにした (Blood, 2006)。

②ヒト大腸においては、シアリルルイス a 糖鎖ががん細胞に強く出現するのに対して、ジシアリルルイス a 糖鎖は癌化していない正常の大腸細胞に強く発現することを見いだした。合成ジシアリルルイス a 糖鎖プローブを用いた実験から、この糖鎖はシアル酸認識レクチンのうちセレクチンには結合せず、Siglec-7 と特異的に結合すること、がんの糖鎖と正常細胞の糖鎖では、わずかな構造の違いでありながら、大きく生理的機能が異なっている事を明らかにした。

③ガングリオシド GM3 とシアリルルイス X を担持させたグライコリポソームを開発し、が

んを標的とした DDS の構築に成功した (特許④, ⑤)。現在、研究成果の実用化が進行中である。

(4) ①新たな人工ガングリオシド GT1b プロローブを創成し、シアル酸認識レクチン Siglec-7 との共結晶の作成に成功した。X線結晶構造解析 (1.85Å) により、 $\alpha$  (2, 8) ジシアル酸を含む 5 糖糖鎖部分との水素結合に加えて、疎水性相互作用によるインデュースト・フィットメカニズムを初めて明らかにした。この発見は、Siglecs と糖鎖リガンドの結合にドラマチックな動的メカニズムが存在するという新知見を提唱したもので、大きな学術的インパクトを与えた。



② B 細胞特異的に免疫系を抑制する Siglec-2 (CD22) の強力な阻害剤の開発に成功した (特許②)。現在、薬の開発を目指した先端的研究が進行している。

(5) ①ギランバレー症候群発症メカニズム解明のための化学的アプローチとして C. jejuni リポオリゴ糖 8 糖の部分構造である GM1 エピトープ 4 糖、インナーコア 3 糖、KDO 単糖の効率的な構築に成功した。一方で部分構造として得られた GM1 エピトープをハプテンとして KLH と縮合し、自己免疫性神経疾患の発症分子機構解明に有用な新規人工複合

糖質プローブの設計と合成に初めて成功した。今後は、GBS 発症動物モデルを確立する。②グリコサミノグリカンの一分子種であるヘパリン糖鎖を認識する 12 残基の新規ペプチド (HappY) を見出し、その検出用プローブの開発にも成功した (特許③)。

以上の研究成果は、国内外においてきわめて高い評価を受けており、今後、分子生物学、構造生物学、生物物理学、細胞生物学等にまたがる学際研究、ならびに感染、炎症、がん、免疫、神経疾患などの診断や治療に大いに貢献するものと期待されている。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 64 件)

全て査読有

1. Fujikawa, K., Nohara, T., Imamura, A., Ando, H., Ishida, H. and Kiso, M. A cyclic glucosyl ceramide acceptor as a versatile building block for complex ganglioside synthesis. **Tetrahedron Lett.** 51, 1126-1130, 2010.
2. Yamaguchi, M., Ishida, H. and Kiso, M.: Efficient synthesis of three types of sialyl 6-O-sulfo Lewis X: probes for the comprehensive search for the interaction between carbohydrates and other biomolecules. **HETEROCYCLES**, 77, 333-349, 2009.
3. Childs, R.A., Palma, A.S., Wharton, S., Matrosovich, T., Liu, Y., Chai, W., Campanero-Rhodes, M.A., Zhang, Y., Eickmann, M., Kiso, M., Hay, A., Matrosovich, M. and Feizi, T.: Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. **Nature Biotechnology**, 27, 797-799, 2009.
4. Abdu-Allah., Hajjaj Hassan Mohamed, Watanabe, K., Hayashizaki, K., Takaku, C., Tamanaka, T., Takematsu, H., Kozutsumi, Y., Tsubata, T., Ishida, H. and Kiso, M.: Potent small molecule mouse CD22-inhibitors: Exploring the interaction of the residue at C-2 of sialic acid scaffold. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 19, 5573-5575, 2009.
5. Abdu-Allah., Hajjaj Hassan Mohamed, Watanabe, K., Hayashizaki, K., Iwayama, Y., Takematsu, H., Kozutsumi, Y., Tsubata, T., Ishida, H. and Kiso, M.: Synthesis of biotinylated sialoside to probe CD22-ligand interactions. **Tetrahedron Lett.**, 50, 4488-4491, 2009.
6. Tanaka, H., Ando, H., Ishida, H., Kiso, M., Ishihara, H. and Koketsu, M.:

- Synthetic study on a(2-8)-linked oligosialic acid employing 1,5-lactamization as a key step. **Tetrahedron Lett.**, 50, 4478-4481, 2009.
7. Iwayama, Y., Ando, H., Ishida, H. and Kiso, M.: A first total synthesis of ganglioside HLG-2. **Chem. Euro. J.**, 15, 4637-4648, 2009.
  8. Imamura, A., Ando, H., Ishida, H. and Kiso, M.: Ganglioside GQ1b: Efficient total synthesis and the expansion to synthetic derivatives to elucidate its biological roles. **J. Org. Chem.**, 74, 3009-3023, 2009.
  9. Stenmark, P., Dupuy, J., Imamura, A., Kiso, M. and Stevens, R.C.: Crystal structure of botulinum neurotoxin type a in complex with the cell surface co-receptor GT1b—insight into the toxin–neuron interaction. **PLoS Pathogens**, 4, 1-10, 2008.
  10. Abdu-Allah, Hajjaj Hassan Mohamed, Tamanaka, T., Yu, J., Lu, Z., Sadagopan, M., Adachi, T., Tsubata, T., Kelm, S., Ishida, H. and Kiso, M.: Design, synthesis, and structure-affinity relationships of novel series of sialosides as CD22-specific inhibitors. **J. Med. Chem.**, 51, 6665-6681, 2008.
  11. Fujikawa, K., Imamura, A., Ishida, H. and Kiso, M.: Synthesis of ganglioside GM3 analog carrying phytoceramide by employing intramolecular glycosylation as a key reaction. **Carbohydr. Res.**, 343, 2729–2734, 2008.
  12. Yoshikawa, T., Kato, Y., Yuki, N., Yabe, T., Ishida, H. and Kiso, M.: A highly efficient construction of GM1 epitope tetrasaccharide and its conjugation with KLH. **Glycoconjugate J.**, 25, 545-553 2008.
  13. Li, Y.-T., Li, S.-C., Kiso, M., Ishida, H., Mauri, L., Raimondi, L., Bernardi, A. and Sonnino, S.: Effect of structural modifications of ganglioside GM2 on intra-molecular carbohydrate-to-carbohydrate interaction and enzymatic susceptibility. **Biochim. Biophys. Acta**, 1780, 353-361, 2008.
  14. Imamura, A., Yoshikawa, T., Komori, T., Ando, M., Ando, H., Wakao, M., Suda, Y., Ishida, H. and Kiso, M.: Design and synthesis of versatile ganglioside probes for carbohydrate microarrays. **Glycoconjugate J.**, 25, 269-278, 2008.
  15. Kannagi, R., Yin, J., Miyazaki, K., and Izawa, M. Current relevance of incomplete synthesis and neo-synthesis for cancer-associated alteration of carbohydrate determinants. **Biochim. Biophys. Acta**, 1780: 525-531, 2008.
  16. Lim, K-T., Miyazaki, K., Kimura, N., Izawa, M., and Kannagi, R. Clinical application of functional glycoproteomics-dissection of glycotopes carried by soluble CD44 variants in sera of patients with cancers. **Proteomics**, 8: 3263-3273, 2008.
  17. Chen, G.-Y., Sakuma, K., and Kannagi, R. Significance of NF- $\kappa$ B/GATA axis in TNF- $\alpha$  -induced expression of 6-sulfated cell-recognition glycans in human T-lymphocytes. **J. Biol. Chem.**, 283: 34563-34570, 2008.
  18. Yu, J., Sawada, T., Adachi, T., Gao, X., Takematsu, H., Kozutsumi, Y., Ishida, H., Kiso, M. and Tsubata, T.: Synthetic glycan ligand excludes CD22 from antigen receptor-containing lipid rafts. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 360, 759-764, 2007.
  19. Lawrence, R., Yabe, T., HajMohammadi, S., Rhodes, J., McNeely, M., Liu, J., Lamperti, E. D., Toselli, P. A., Lech, M., Spear, P. G., Rosenberg, R. D. and Shworak, N. W. The principal neuronal gD-type 3-O-sulfotransferases and their products in central and peripheral nervous system tissues. **Matrix Biol.**, 26, 442-455, 2007.
  20. Kimura, N., Ohmori, K., Miyazaki, K., Izawa, M., Matsuzaki, Y., Yasuda, Y., Takematsu, H., Kozutsumi, Y., Moriyama, A., and Kannagi, R. Human B-lymphocytes express a 2-6 sialylated 6-sulfo-N-acetyllactosamine serving as a preferred ligand for CD22/siglec-2. **J. Biol. Chem.**, 282: 32200-32207, 2007.
  21. Attrill, H., Imamura, A., Sharma, R. S., Kiso, M., Crocker, P. R., van Aalten, D. M. F.: Siglec-7 undergoes a major conformational change when complexed with the (2,8)-disialylganglioside GT1b. **J. Biol. Chem.**, 281, 32774-32783, 2006.
  22. Yamada, S., Suzuki, Y., Suzuki, T., Le, M. Q., Nidom, C. A., Sakai-Tagawa, Y., Muramoto, Y., Ito, M., Kiso, M., Horimoto, T., Sinya, K., Sawada, T., Kiso, M., Usui, T., Murata, T., Lin, Y., Hay, A., Haire, L. F., Stevens, D. J., Russell, R. J., Gamblin, S. J., Kawaoka, Y.: Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. **Nature**, 444, 378-382, 2006.

23. Attrill, H., Takazawa, H., Witt, S., Kelm, S., Isecke, R., Brossmer, R., Ando, T., Ishida, H., Kiso, M., Crocker, P. R., van Aalten, D. M. F.: The structure of Siglec-7 in complex with sialosides: leads for rational structure-based inhibitor design. **Biochem. J.**, 397, 271-278, 2006.
24. Ohmori, K., Fukui, F., Kiso, M., Imai, T., Yoshie, O., Hasegawa, H., Matsushima, K., and Kannagi, R. Identification of cutaneous lymphocyte-associated antigen as sialyl 6-sulfo Lewis x, a selectin ligand expressed on a subset of skin-homing helper memory T cells. **Blood**, 107: 3197-3204, 2006.
25. Imamura, A., Ando, H., Ishida, H. and Kiso, M.: Di-tert-butylsilylene (DTBS)-directed  $\alpha$ -selective synthesis of 4-methylumbelliferyl T-antigen. **Organic Lett.**, 7, 4415-4418, 2005.

[学会発表] (計 148 件)

1. Kiso, M., Ishida, H. and Ando, H.: Synthetic sialosides: biological recognition at molecular and cellular levels, and applications in medicinal chemistry. Assiut Univ. 7th International Pharmaceutical Science Conference, Egypt, March 17-18, 2010. (Oral)
2. Kiso, M.: Synthetic Ganglioside Probes: Versatile Tools for Bio-membrane Research. The 13th International Membrane Research Forum, The 6th iCeMS International Symposium, Featuring Nano-Meso Membrane Mechanisms, Hotel Fujita Kyoto, January 27-29, 2010. (Oral)
3. 安藤弘宗, 石田秀治, 木曾真. シアロ糖鎖の化学合成; 分子・細胞レベルにおける生体認識と医学生物学への応用、第7回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム、千里ライフサイエンスセンター (大阪)、平成21年12月7-8日. (Oral)
4. Yabe, T., Hosoda-Yabe, R., Kanamaru, Y. and Kiso, M. A novel heparin-associated peptide as a visualizing probe., 2009 Annual Meeting of the Society for Glycobiology, San Diego, California, USA, November 12-15, 2009, Abstracts p.1342-1343 (Glycobiology, Vol.19(11), 1342-1343, 2009). (poster)
5. Nakashima, S., Ando, H., Ishida, H., Kiso, M.: A First Synthesis of Lacto-ganglio Series Ganglioside, 15th European Carbohydrate Symposium, Vienna, Austria, July 19-24, 2009. (Oral)
6. Kiso, M.: Synthetic ganglioside probes:

versatile tools for elucidation of carbohydrate functions. Symposium on the MESO CONTROL of the cells, by the cells, for the cells ---featuring transportsomes---. (January 27-28, 2009, Hotel Fujita Kyoto). (Oral)

7. Kiso, M.: Sialic Acid-Containing Glycoconjugates: Potential Synthetic Targets in Medicinal Chemistry and Cell Biology. SialoGlyco Conference 2008, Moscow -- St.Petersburg, Russia, July 21-26, 2008. (Oral)
8. Fujikawa, K., Imamura, A., Ishida, H. and Kiso, M.: An efficient synthesis of a series of gangliosides, GM3, GM2 and GM1, by employing intramolecularglycosylation as a key step. XXIV International Carbohydrate Symposium, Oslo, Norway, July 27-August 1, 2008. (oral)
9. Kitajima, K., Iwata, S., Kawakami, N., Sato, C., Ando, H., Ohno, H., Ishida, H., Kiso, M., Tagushi, O. and Kannagi, R.: Occurrence of the Cyclic Sialic Acid in Mammalian Cells and Tissues As Demonstrated by Chemical Methods. XXIV International Carbohydrate Symposium, Oslo, Norway, July 27-August 1, 2008.
10. Kiso, M.: Di-tert-butylsilylene (DTBS)-directed  $\alpha$ -glycosidation of galactose/galactosamine toward the assembly of various glycosides. Gordon Research Conferences Tilton School, Tilton, NH, June 17-22, 2007. (Oral)
11. Yoshikawa, T., Yuki, N., Yabe, T., Ishida, H. and Kiso, M.: A synthesis of GM1 epitope-KLH conjugate for elucidation of the pathogenic mechanism of the Guillan - Barré Syndrome. XIX International Symposium on Glycoconjugates, Cairns, Australia, 15-20 July 2007.
12. Magesh, S., Suzuki, T., Miyagi, T., Ishida, H., Kiso, M.: Comparative Protein Modeling of Human Sialidases: Implications for the Design of Selective NEU3 Inhibitors. XXIII International Carbohydrate Symposium, Whistler, Canada, July 23-28 2006.
13. Yamaguchi, M., Ishida, H., Kanamori, A., Kannagi, R. and Kiso, M.: Lactamized sialyl 6-O-sulfo paragloboside & Lewis X neoglycolipids: synthesis and antigenic reactivity against G159 monoclonal antibody. XVIII International Symposium on Glycoconjugates. (September 4th-9th, 2005, Florence, Italy).

〔図書〕(計 15 件)

1. 安藤弘宗、石田秀治、木曾真：シアル酸化学の新局面—過去 5 年の動向から、「複合糖質の化学と最新応用技術」正田晋一郎、稲津敏行編、シーエムシー出版、pp37-43, 2009.
2. Sawada, T., Hashimoto, T., Tokiwa, H., Suzuki, T., Nakano, H., Ishida, H., Kiso, M. and Suzuki, Y.: How does the FMO method help in studying viruses and their binding to receptors, In: The Fragment molecular orbital method: Practical applications to large molecular systems, D. Fedorov and K. Kitaura, (eds), CRC Press, Boca Raton, London, New York. pp193-215, 2009.
3. Tomio Yabe: Heparan sulfate D-glucosaminyl 3-O-sulfotransferases., In "Glycobiology Research Trends", eds. George Powell and Olivier McCabe, NOVA Science Publishers, New York, USA, pp.109-126, 2009.
4. 木曾真、安藤弘宗、石田秀治: 第 2 章 合成編 医薬応用に向けた糖鎖合成技術の活用「シアル酸グルコシル化反応の改良と共通構造から展開するガングリオシドの系統合成法の探求」遺伝子医学 MOOK11 臨床糖鎖バイオマーカーの開発-糖鎖機能の解明とその応用, 成松久編、株式会社メディカルドゥ、大阪、pp95-103, 2008.
5. Ando, H. and Kiso, M.: Selective  $\alpha$ -sialylation. In: Glycoscience, 2nd Edition VOL 2, Fraser-Reid B., Tatsuta K., Theim J. (eds), Springer-Verlag, Berlin, Heiderberg, pp1313-1359, 2008.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 6 件)

- ①名称：シアリダーゼ活性阻害剤及び抗インフルエンザ薬  
発明者：木曾真、石田秀治、サダゴパンマゲツシュ、鈴木康夫、宮城妙子  
権利者：岐阜大学、中部大学、宮城県  
種類：特願 2009-298788  
出願年月日：平成 21 年 12 月 28 日  
国内外の別：国内
- ②名称：CD22 分子に対する高親和性を有し B 細胞の増殖を増強する化合物  
発明者：鏑田武志、木曾真、石田秀治、アブドゥ・アラ ハジャジハッサンモハメッド  
権利者：東京医科歯科大学、岐阜大学  
種類：特願 2009-177776  
出願年月日：平成 21 年 7 月 30 日  
国内外の別：国内
- ③名称：グリコサミノグリカンの検出法及びそのための分子プローブ

発明者：矢部富雄  
権利者：国立大学法人 岐阜大学  
種類：特願 2009-243995  
出願年月日：平成 21 年 10 月 23 日  
国内外の別：国内

④名称：合成糖脂質含有リポソーム  
発明者：岐阜大学 応用生物科学部 木曾真、石田秀治、山下泰治  
権利者：国立大学法人 岐阜大学  
片山化学工業株式会社  
種類：国際公開 WO2009/104649  
出願年月日：平成 20 年 2 月 22 日  
国内外の別：国外

⑤名称：スフィンゴ糖脂質のケミカル合成法  
発明者：木曾真、石田秀治、藤川紘樹  
権利者：片山化学工業株式会社  
種類：特願 2008-557184  
国際公開WO2008/096880  
出願年月日：平成 19 年 2 月 9 日  
国内外の別：国内・国外

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www1.gifu-u.ac.jp/~kassei/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

木曾 真 (KISO MAKOTO)  
岐阜大学・応用生物科学部・教授  
研究者番号：90092931

### (2) 研究分担者

石田 秀治 (ISHIDA HIDEHARU)  
岐阜大学・応用生物科学部・教授  
研究者番号：20203002  
安藤 弘宗 (ANDO HIROMUNE)  
岐阜大学・応用生物科学部・准教授  
研究者番号：20372518  
矢部 富雄 (YABE TOMIO)  
岐阜大学・応用生物科学部・准教授  
研究者番号：70356260  
神奈木 玲児 (KANNAGI REIJI)  
愛知県がんセンター・分子病態学部・部長 (研究職)  
研究者番号：80161389  
結城 伸泰 (YUKI NOBUHIRO)  
獨協医科大学・神経内科・助教授  
(H17-H19 : )  
研究者番号：60285913