

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H04019

研究課題名(和文) RNA編集と概日リズム制御機構との統合解析による薬物体内動態の個体差要因の解明

研究課題名(英文) Integration analysis between RNA editing and circadian clock system for elucidation of interindividual variation of drug pharmacokinetics

研究代表者

小柳 悟 (Koyanagi, Satoru)

九州大学・薬学研究院・教授

研究者番号：60330932

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 26,300,000円

研究成果の概要(和文)：様々な生体機能に認められる概日リズムは薬物の効果や副作用に影響を及ぼす。このような投薬時刻依存的な変化は、吸収・分布・代謝・排泄など薬物動態の時刻変動に起因する場合もある。実際、一部の薬物輸送トランスポーターや代謝酵素の発現や機能も概日リズムを示し、医薬品の体内挙動に時刻の違いによる変動を生じさせる。本研究ではヒト腎細胞や肝細胞を用いて、トランスポーターや代謝酵素の概日変動がRNA編集酵素(ADAR)によって引き起こされていることを見出した。ADARは転写・翻訳・スプライシングバリアントの形成などのタンパク質発現の各過程を介して、薬物動態関連因子を発現や機能を制御していることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果によりADARが多岐に渡るメカニズムによって主要なトランスポーターや代謝酵素の概日リズムや機能を制御していることが明らかになり、医薬品の効果や副作用に時刻の違いによる差異が生じる原因の一部を解明することに成功した。また、RNAシーケンス解析の結果、ヒトのRNA上にはADARによって時刻依存的に編集される部位が数万箇所は存在し、様々な遺伝子の発現や機能に影響を及ぼしている可能性も示唆された。今後、このようなADARの活性リズムが、他の薬効関連分子の発現にどのような影響を及ぼしているのかを解明することで、医薬品の効果・副作用の個体差と個体内変動の理解に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Daily variations in biological functions are important factors affecting the efficacy and toxicity of drugs; a large number of drugs cannot be expected to have the same potency at different administration times. Dosing time-dependent differences in the therapeutic effects of drugs are, at least in part, due to diurnal changes in drug disposition such as absorption, distribution, metabolism and elimination. The expression and function of several xenobiotic transporters and drug metabolism enzymes exhibit diurnal variation, resulting in dosing time-dependent differences in drug disposition. The present study demonstrated that adenosine deaminase acting on RNA (ADAR) was involved in the circadian regulation of xenobiotic transporters and drug metabolism enzymes in human renal proximal tubular epithelial cells and hepatic cells. ADAR1 regulate the expression of these pharmacokinetics-related factors through modulating the transcription, translation, formation of splicing variant.

研究分野：時間薬剤学

キーワード：概日リズム RNA編集 薬物代謝酵素 トランスポーター 個体間変動 個体内変動

1. 研究開始当初の背景

薬物の生体膜輸送に関わるトランスポーターや薬物代謝酵素シトクローム P450 (CYPs) などは、現在臨床で使用されている 9 割近くの医薬品の体内動態制御に関わる極めて重要な分子であるが、それらの活性や機能には大きな個人差が認められ、個々の患者に適した薬物治療を実践するうえで妨げのひとつになっている。これまで、これらトランスポーターや代謝酵素をコードする遺伝子については翻訳領域および非翻訳領域の DNA 配列を対象に多くの遺伝的多型解析が行われてきた。しかしながら、次世代シーケンサー等を駆使した近年の網羅的解析の結果から、DNA 配列の違いのみでこれら分子機能の個人差を説明することは困難との見方が広まり、現在では発現調節機構や転写産物の安定性などに焦点をあてた研究へと方向性がシフトしている。

一方、トランスポーターや CYPs の基質となる薬物の体内動態解析から、これら分子の機能には 24 時間周期で変動する概日リズムがあることが指摘されていた。近年の分子生物学の発展に伴い、我々の身体機能に認められる概日リズムは、「時計遺伝子」と呼ばれる一連の遺伝子群が約 24 時間周期で発現の増減を繰り返すことで引き起こされることが明らかにされている。時計遺伝子は明暗サイクル、食生活のパターン、社会的ストレスなどによってその発現リズムが変化するため、ヒトにおける概日リズムには大きな個人差が認められる。また、実験動物を用いた検討においても、明暗周期や摂食時刻などの種々の外的因子が時計遺伝子の発現リズムに影響を及ぼし、トランスポーターや CYP 遺伝子の発現レベルにも影響を及ぼすことが明らかにされている(1-5)。このことは、生体リズムの個体差に伴う時計遺伝子の発現変化が薬物動態の個人差にも繋がることを示唆しているが、薬物動態の概日リズム制御機構については未だ不明な点が多く残されている。

DNA からの転写より産生された RNA の配列は、編集酵素である Adenosine deaminase acting on RNA (ADAR) の作用によって塩基配列の一部がアデノシンからイノシンに変換され、翻訳されるタンパク質の機能や発現量が変化することがある。ADAR は主に RNA の二本差構造部分を基質として認識するが、このような「RNA 編集」は DNA の配列変化を伴わずに「タンパク質中のアミノ酸の置換」「スプライシングバリエーションの形成変化」「3' 非翻訳領域への miRNA の結合変容」などを引き起こし、産生されるタンパク質の活性や発現が変化する。また、マウス肝臓における ADAR の活性には概日リズムが認められ、本酵素による RNA の編集効率は時刻によって変動することが明らかにされている(6)。このことは、ADAR 活性の概日リズムによって様々なタンパク質の活性や発現量が時刻によって変化することを示唆しているが、トランスポーターや CYPs の機能に及ぼす RNA 編集リズムの影響についての報告は皆無であった。

2. 研究の目的

本研究では、トランスポーターや CYPs の機能に概日リズムが生じるメカニズムを時計遺伝子による制御と RNA 編集との両側面から統合的に解析し、体内時計の観点から薬物動態に時刻による変動が引き起こされる原因の解析を行った。これまで、ヒトを対象にした概日リズムの研究は、組織からの頻繁な細胞接種が困難であることを理由に分子レベルでの解析が進んでいなかった。我々は培養したヒト腎近位尿細管上皮細胞やヒト肝細胞に高濃度の血清処理を施すことで、生体内と同様な概日リズム発振機構を再構築できることを明らかにし、ヒトにおける概日時計の解析ツールとして有用であることを見出している(7,8)。本研究ではこの「概日リズム再構築系」を用いて検討を行った。

3. 研究の方法

3-1. 細胞培養

ヒト腎近位尿細管上皮細胞 (renal proximal tubular epithelial cells: RPTECs) は 5.5% RPTECs Complete Supplement、2.33 mM L-glutamine、28 μM gentamicin、14 nM amphotericin B を含む MEM 培地中で、37 °C、5% CO₂ 条件下で培養し、各実験に用いた。ヒト肝由来 HepaRG 細胞は、10%牛胎児血清、5μg/mL insulin、50 μM hydrocortisone hemisuccinate を含む William 's E medium 中で 37°C、5% CO₂ 条件下で培養し、各実験に用いた。

ADAR1 のノックダウン細胞の作製は、ヒト ADAR1 遺伝子に対する small hairpin RNA (shRNA) 発現ベクターをパッケージしたレンチウイルス粒子を RPTECs または HepaRG に感染させた。感染 24 時間目から 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ puromycin でセレクションを行い、shRNA 安定発現株を選択した。ADAR1 の過剰発現細胞の作製にはヒト ADAR1 遺伝子のコーディング領域を GFP タンパクと融合させたレンチウイルスベクターを用いた。ADAR1(p110)-GFP 発現レンチウイルス粒子を HepaRG に感染させ 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ puromycin でセレクションを行い、ADAR1(p110)-GFP 安定発現株を選択した。ADAR1 の発現量の低下および上昇は Western blotting で確認した。

3-2. 実験動物

4~7 歳の雄性のカニクイザルは新日本科学から購入した。各ケージに 1 匹ずつ飼育し、90-100 g の固形食料と 30 g の果物を 1 日 1 回、8:30 から 10:00 に与えた。飼育は自由飲水、12 時間の明暗周期の条件で行った。7:00 から 19:00 を明期、19:00 から 7:00 を暗期とした。動物は 9:00、15:00、21:00、3:00 に麻酔下で安楽死させ、摘出した腎臓は液体窒素の中で急速冷凍し、 -80°C で保存した。なお、全ての動物実験は株式会社 NAS 研究所および株式会社トランスジェニックでの実験動物委員会による承認を受けて各施設で実施した。

3-3. タンパク質および RNA の定量

各細胞およびサルの腎臓から総 RNA およびタンパク質を抽出した後、mRNA 発現量は RT-PCR 法、タンパク質発現量は Western blotting 法で測定した。また、環状 RNA の定量にはバックスプライシングで生じた環状構造を認識する特異的プライマーを用い、miRNA の定量は逆転写反応後に標的となる miRNA と特異的にアニーリングする蛍光プローブを用いて定量した。

3-4. 培養ヒト RPTECs における概日リズムの再構築

概日時計機構の同調実験では、RPTECs または HepaRG 細胞を 100 nM dexamethasone に 2 時間曝露し、培地交換後から経時的に RNA およびタンパク質の抽出を行った。また、CYP3A4 の酵素活性の概日リズムの測定には P450-Glo Assay Kit を用いた。

3-5. P 糖タンパク質の薬物輸送活性の測定

P 糖タンパク質の薬物輸送活性の測定にはジゴキシンを用いた。細胞を 1 μM のジゴキシン含む Krebs-Ringer buffer で 1 時間インキュベートし、細胞内に残存するジゴキシンを LC-MS/MS で定量した。内標にはジギトニンを用い、ジゴキシン蓄積量は総タンパク量で補正した。

3-6. 遺伝子発現解析

RPTECs を 24 ウェルプレートに播種し、Lipofectamine LTX reagent を用いて、500 ng のヒト各遺伝子のプロモーターレポーターベクターもしくは 200 ng のヒト各遺伝子の 3' UTR レポーターベクターをトランスフェクトした。その際、10 ng の pRL-TK ベクターを内部標準として共トランスフェクトした。24 時間後に細胞を回収し、Dual-Luciferase reporter assay system を用いてルシフェラーゼ活性を測定した。ホタルルシフェラーゼとウミシイタケルシフェラーゼの活性の比を補正後のルシフェラーゼ活性とした。

3-7. RNA スプライシング活性の測定

ヒト ABCB1 遺伝子の exon 27-intron 27-exon 28 までの配列を挿入した minigene ベクターを RPTECs にトランスフェクトして、抽出した RNA から cDNA を作製した。Minigene 特異的なプライマーで PCR を行い、PCR 産物をエチジウムブロマイド入りのアガロースゲルで電気泳動し、UV を照射することでスプライシング活性を評価した。

3-8. RNA 一次構造の解析

ヒト ABCB1 遺伝子の intron 27 の配列およびヒト ABCC4 遺伝子の 3' UTR の配列はゲノム DNA もしくは cDNA を鋳型にして、PCR により増幅した。PCR 産物は、アガロースゲルから切り出して精製した後、サンガー法によって RNA 編集の有無を確認した。

3-9. RNA 二次構造の in silico 解析

ヒト ABCB1 遺伝子およびヒト ABCC4 遺伝子の転写産物の 2 次構造の解析には RNAfold を用いた(9)。データベースに登録された RNA 配列の一次構造のから、自由エネルギーを算出

して、二次構造における最も安定な構造を予測した。各パラメータ設定は初期値を用いて解析した。

3-10. 統計解析

統計解析ソフトとして JMP Pro14 を用いた。独立多群間の比較には一元配置分散分析法 (One-way ANOVA) および Tukey-Kramer 's post hoc test を用いた。また、独立二群間の比較には unpaired t-test を用いた。有意水準 5%以下を有意な差とした。

4. 研究成果

4-1. 薬物輸送トランスポーターの発現に及ぼす ADAR1 の影響

ヒト腎細胞における薬物排泄に関わるトランスポーターの発現への ADAR1 の影響を検討するため、ADAR1 をノックダウンさせたヒト RPTECs を作製し (ADAR1-KD RPTECs)、薬物の腎排泄に寄与するトランスポーターの mRNA 発現量を評価した。その結果、Solute carrier (SLC) トランスポーターファミリーに属する *SLC15A1*, *SLC15A2*, *SLC22A4*, *SLC22A5*, *SLC47A1*, *SLC47A2*, *SLC04C1* の mRNA 発現量は Mock RPTECs と ADAR1-KD RPTECs で有意な差異は認められなかった。*SLC22A2*, *SLC22A6*, *SLC22A8* 遺伝子にコードされているトランスポーターも様々な薬物の尿細管分泌に寄与していることが知られているが (10)、RPTECs においてその発現は認められなかった。

一方、ABC トランスポーターファミリーに属する *ABCB1* 遺伝子の mRNA および翻訳される P 糖タンパク質 (P-gp) の発現量は ADAR1 のノックダウンによって有意に低下したが、*ABCC4* 遺伝子の mRNA およびそのタンパクである Multiple drug resistance 4 (MRP4) の発現量は ADAR1 のノックダウンによって有意に上昇した。これらの結果から、RPTECs において ADAR1 は *ABCB1*/P-gp および *ABCC4*/MRP4 の発現をそれぞれ逆方向に制御していることが明らかになった。

4-2. ヒト腎細胞における P 糖タンパク質の概日リズムに及ぼす ADAR1 の影響

複数の P-gp の基質薬物の腎クリアランスは、投薬時刻によって変化することが指摘されており (11, 12)、P-gp の薬物排泄機能が概日リズムを示すことが示唆されている。そこで、ヒトと同じ昼行性の哺乳類動物であるカンクイザルの腎臓での P-gp と ADAR1 の発現を調べたところ、これらタンパク質の発現には明瞭な概日リズムが認められ、P-gp の発現は ADAR1 の発現が上昇する時間帯においてピークを示していた。

次にヒト腎細胞においても P-gp と ADAR1 の発現が概日リズムを示すのかを検証するため、RPTECs における概日リズム評価系を構築し、P-gp および ADAR1 発現の概日リズムの解析を行った。その結果、主要な時計遺伝子である *PERIOD2* および *BMAL1* の mRNA 発現に有意な 24 時間周期の発現変動が認められた。同条件の mock RPTECs において ADAR1-p110 タンパク質発現に有意な発現変動が認められ、ADAR1-KD RPTECs においてはその発現が低下していた。さらに mock RPTECs における P-gp の発現も有意な発現変動を示し、P-gp の代表的な基質であるジゴキシンの細胞内蓄積量にも有意な時刻差が認められた。ジゴキシンの細胞内蓄積量は P-gp の発現が高い時刻において低下しており、ADAR1 発現量の増加により P-gp の発現と薬物排泄活性が上昇することが示唆された。一方で、ADAR1-KD RPTECs における P-gp の発現量は測定した全ての時間において低下しており、その概日変動は減弱した。また、ADAR1-KD RPTECs でのジゴキシン蓄積量は両時刻で上昇し、有意な時刻差は認められなかった。これらの結果から、RPTECs において ADAR1 が P-gp 発現の概日リズム制御に関与していることが示唆された。

4-3. スプライシングバリエーションの形成変化を介した ADAR1 による P 糖タンパク質の発現制御

ルシフェラーゼレポーター解析および mRNA の分解半減期についての検討の結果、ADAR1 は周期的に *ABCB1* mRNA の安定性を制御し、P-gp の発現に概日リズムを引き起こしていることが示唆された。また、ADAR1 は *ABCB1* の pre-RNA の intron27 に結合することで pre-mRNA から成熟 mRNA へのスプライシングを促し、その安定化と概日リズムの形成に寄与していることが明らかになった。

4-4. 環状 RNA の産生変化を介した ADAR1 による MRP4 の発現制御

ADAR1 のノックダウンは P-gp の発現を減少させたが、これとは逆に *ABCC4* 遺伝子の mRNA およびそのタンパクである MRP4 の発現は ADAR1 のノックダウンによって有意に上昇した。

この原因について解析を行ったところ、ADAR1 は環状 RNA である circHIPK3 の産生を介して miRNA の *ABCC4* mRNA の 3' 非翻訳領域への結合を妨げることで、MRP4 の発現を上昇させることが明らかになった。また、ADAR1 の概日リズムによって P-gp の発現には時刻依存的な変動が引き起こされたが、P-gp とは異なり MRP4 の発現には時刻による変化は認められなかった。これは ADAR1 によって産生が促された環状 RNA が長時間にわたって細胞内に蓄積し、MRP4 の発現を減少させ続けることが原因と考えられた。

4-5. ヒト肝細胞における薬物代謝酵素の概日リズムに及ぼす ADAR1 の影響

CYPs は様々な医薬品の代謝に関与するが、それらの基質薬物の半減期が投薬時刻によって変化することから、ある種の CYP の活性は概日リズムを示すことが指摘されていた (13, 14)。そこで、概日時計機構を再構築したヒト肝細胞 (HepaRG) を用いて、発現に概日リズムが認められる CYPs について ADAR1 の影響を解析した。その結果、CYP3A4 の発現は ADAR1 の過剰発現で上昇し、ノックダウンで減少した。また、CYP3A4 の発現リズムも ADAR1 の過剰発現で上昇およびノックダウンで変化することが明らかになった。一方で、CYP3A4 以外の概日リズムを示す CYP については ADAR1 による顕著な影響は認められなかった。

引用文献

1. Iwasaki M et al., *Mol Pharmacol* 88: 29-37, 2015.
2. Okamura A et al., *J Biol Chem* 289: 25296-25305, 2014.
3. Hamdan AM et al., *J Biol Chem* 287:17224-17231, 2012.
4. Murakami Y et al., *Gastroenterology* 135: 1636-1644, 2008.
5. Matsunaga N et al., *Hepatology* 48: 240-251, 2008.
6. Terajima H et al., *Nat Genet.* 49:146-151, 2017.
7. Takiguchi T et al., *Pharmacogenet Genomics* 17: 1047-1056, 2007.
8. Matsunaga N et al., *Mol Pharmacol* 81: 739-747, 2012.
9. Lorenz R et al., *Algorithms Mol Biol* 6: 26, 2011.
10. Giacomini KM et al., *Nat Rev Drug Discov* 9: 215-236, 2010.
11. Ferrazzini G et al., *Eur J Clin Pharmacol* 41: 425-427, 1991.
12. Choi J and Park H. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 130: 109-112, 1999.
13. Smith RB et al., *J Clin Pharmacol* 26: 120-124, 1986.
14. Min DI et al., *Pharmacotherapy* 17: 457-463, 1997.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Omata Y, Yamauchi T, Tsuruta A, Matsunaga N, Koyanagi S, Ohdo S.	4. 巻 297
2. 論文標題 RNA editing enzyme ADAR1 governs the circadian expression of P-glycoprotein in human renal cells by regulating alternative splicing of the ABCB1 gene	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100601	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 Yasukochi S, Kusunose N, Matsunaga N, Koyanagi S, Ohdo S	4. 巻 185
2. 論文標題 Sulfasalazine alleviates neuropathic pain hypersensitivity in mice through inhibition of SGK-1 in the spinal cord	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 114411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2021.114411	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 Kato M, Tsurudome Y, Kanemitsu T, Yasukochi S, Kanado Y, Ogino T, Matsunaga N, Koyanagi S, Ohdo S	4. 巻 10
2. 論文標題 Diurnal expression of MRP4 in bone marrow cells underlies the dosing-time dependent changes in the oxaliplatin-induced myelotoxicity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70321-6	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 Kanado Y, Tsurudome Y, Omata Y, Yasukochi S, Kusunose N, Akamine T, Matsunaga N, Koyanagi S, Ohdo S	4. 巻 519
2. 論文標題 Estradiol regulation of P-glycoprotein expression in mouse kidney and human tubular epithelial cells, implication for renal clearance of drugs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 613-619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.09.021	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 Shiromizu S, Yamauchi T, Kusunose N, Matsunaga N, Koyanagi S, Ohdo S	4. 巻 42
2. 論文標題 Time-dependent changes in the anti-tumor effect of xCT inhibitor erastin in human breast cancer xenograft mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1921-1925,
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00546	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 -

〔学会発表〕 計8件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小俣 裕司、山内 智暁、鶴田 朗人、松永 直哉、小柳 悟、大戸 茂弘
2. 発表標題 ヒト腎近位尿管上皮細胞におけるP糖タンパク質発現の概日リズム制御機構の解析
3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小俣 裕司、山内 智暁、鶴田 朗人、松永 直哉、小柳 悟、大戸 茂弘
2. 発表標題 RNA編集酵素ADAR1によるヒト腎細胞でのP糖タンパク質発現の概日リズム制御機構
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小俣裕司、鶴田朗人、松永直哉、小柳悟、大戸茂弘
2. 発表標題 ヒト腎近位尿管上皮細胞におけるP糖タンパク質発現の概日リズム制御機構の解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田尻楓、小俣裕司、松永直哉、小柳悟、大戸茂弘
2. 発表標題 転写後過程における薬物代謝酵素CYP3A4活性の概日リズム制御の解析
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小柳 悟、加藤泉希、鶴留優也、金光拓海、安河内冴、金堂有起、荻野敬史、松永直哉、大戸茂弘
2. 発表標題 オキサリプラチン誘発性の骨髄抑制に及ぼすMRP4発現の概日リズムの影響
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第36回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安河内冴、山川稚葉、山内智暁、小俣裕司、鶴田朗人、松永直哉、小柳悟、大戸茂弘
2. 発表標題 フェブキソスタットのBCRP機能阻害によるスルファサラジンの消化管吸収改善と末梢神経障害性疼痛緩和作用に及ぼす効果
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第36回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小俣裕司、大川ませ梨、鶴田朗人、松永直哉、小柳悟、大戸茂弘
2. 発表標題 RNA編集酵素ADAR1によるヒト腎近位尿細管上皮細胞でのP糖タンパク質発現の概日リズム制御
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第36回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小俣裕司、小柳 悟、大戸茂弘
2. 発表標題 RNA編集酵素ADAR 1 による「環状RNA」発現制御を介したヒト腎細胞におけるMRP 4 発現制御機構の解析
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第36回年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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

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