

機関番号：14401

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2008 ~ 2010

課題番号：20241053

研究課題名 (和文)

糖鎖の化学合成と免疫系・神経系における機能研究

研究課題名 (英文)

Chemical synthesis of glycans and glycoconjugates for elucidation of their functions in immune and nerve systems

研究代表者

深瀬 浩一 (FUKASE KOICHI)

大阪大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：80192722

研究成果の概要 (和文)：新合成法を開発して他に例のない複雑構造の糖鎖合成を達成するとともに、合成化合物群を用いて生物活性構造の同定と活性発現機構を解明した。なかでも自然免疫受容体に認識される細菌複合糖質の合成と機能研究を行い、受容体に認識される構造を明らかにした。さらに自然免疫受容体リガンドを用いた免疫制御にも道を拓いた。また生体イメージングを糖鎖機能研究に取り入れることで、糖鎖の動態と認識に関わる新現象を見出した。

研究成果の概要 (英文)：New synthetic methods have been developed for glycans and glycoconjugates and applied them to the synthesis of complex bioactive molecules for the elucidation of action mechanisms. In particular, immunostimulating or immunomodulating glycoconjugates from bacteria were synthesized for elucidation of the recognition with innate immune receptors. Synthetic ligands for the innate immune receptors were used for the immune regulation. Bio-imaging studies of glycans and glycoproteins were also studied for the dynamic and kinetic analysis of glycans to unveil the unknown function of glycans.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	15,800,000	4,740,000	20,540,000
2009 年度	11,100,000	3,330,000	14,430,000
2010 年度	11,100,000	3,330,000	14,430,000
年度			
年度			
総計	38,000,000	11,400,000	49,400,000

研究分野：複合新領域

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：糖鎖、自然免疫、PET イメージング、グリコシル化、固相合成、免疫増強、複合糖質、糖タンパク質

1. 研究開始当初の背景

細胞表層の糖鎖は器官形成、老化、感染、炎症、生体防御、癌など生体の防御や恒常性維持に関わる様々な生命現象において極めて重要な働きをしており、分子レベルでの機能解析が望まれていた。

(1) 細菌複合糖質による自然免疫の活性化機構の分子基盤解明

細菌細胞壁ペプチドグリカンやグラム陰性菌のリポ多糖など細菌由来の複合糖質が

免疫増強作用を有することは古くから知られていた。大阪大学理学部では、1970 年代中旬から 1980 年代初旬にかけてペプチドグリカンやリポ多糖の部分構造であるムラミルジペプチド(MDP)やリピド A の合成が完了し、それらが当該活性の本体であることが明らかにされた。1990 年代末より、細菌複合糖質などの微生物に特有な分子構造を認識する受容体として、Toll 様受容体群 (TLRs)、Nod 様受容体群 (Nods)、RIG-1 様受容体(RLRs)等

が次々に見出されるなど活性発現機構が明らかにされてきた。この生体防御機構は自然免疫と呼ばれ、感染初期の生体防御に重要な働きをしているだけでなく、抗体産生など獲得免疫の活性化にも重要である。

我々は、これらの免疫増強活性複合糖質の認識と活性発現機構に関する研究を推進し、自然免疫による認識について分子レベルで確固たる基盤を築いてきた。

① ペプチドグリカン部分構造の合成と生物活性発現機構に関する研究

我々はペプチドグリカンフラグメントの合成について最先端研究を展開し、さらにミンガン大の猪原、Nuñezらと協力して、細胞内タンパク因子 Nod1、Nod2 がペプチドグリカンの受容体であることを明らかにしており、認識機構の解析が課題であった。

② 天然に存在する Nod1 リガンドの探索

幼少時の細菌への曝露がアレルギー抑制に働くが、Nod1 機能に障害があるとアレルギー疾患の罹患率が上がることから、Nod1 リガンドが正常な免疫発達の鍵分子であると考えられる。猪原らは、細菌が環境中に Nod1、Nod2 リガンドを放出していることを明らかにしており、それらの構造や生物活性を明らかにすることが求められていた。

③ リポ多糖とリポド A の機能に関する研究

グラム陰性菌のリポ多糖は極めて強力な免疫増強作用と炎症惹起作用を有し、細菌内毒素として広く知られている。我々は、リポ多糖とリポド A の活性発現や、受容体 TLR4 やその結合タンパク質 MD2 との相互作用に、脂質部ならびに酸性官能基が重要であることを明らかにした。

(2) 動物細胞のタンパク質糖鎖の機能研究

① アスパラギン結合型糖タンパク質糖鎖 (N-結合型糖鎖) の合成研究

N-結合型糖鎖は、複合型、高マンノース型、混合型に分類される。なかでも複合型糖鎖は多様性に富み、細胞認識やタンパク質の血中安定性、免疫の制御などに関与している。しかし分子構造に基づいた機能解析研究は十分には行われておらず、未知の機能が存在する可能性もあった。我々は N-結合型糖鎖の合成を目標とし、困難であるとされていた β -マンノシド、 α -シアロシド合成を高収率かつ高選択的に行う方法を開発したが、大スケールでは収率と選択性が低下することが問題であり、マイクロフロー合成によるスケールアップを試みていた。

② 革新的連結型反応を基盤とする N-結合型糖鎖複合体の生体内イメージング

我々は“超高速アザ電子環状反応”を用いて、アミノ基への高速標識化法を開発し、この方法を用い、糖タンパク質の短寿命ポジトロン放出核種標識体を調製して陽電子断層撮影 (PET) に供することにより、糖タンパク質糖鎖のシアル酸の有無による生体内動態の差異

を生体分子イメージングで可視化することに世界で初めて成功していた。そこで、集積挙動の糖鎖構造依存性を調べるのが課題であった。

2. 研究の目的

多様な糖鎖の中でも、細菌由来の免疫増強複合糖質と動物細胞の糖タンパク質を主な対象として、糖鎖の機能を糖鎖構造に基づいて分子レベルで解明することを目的とし、構造と機能研究、生体イメージングを用いた動態解析研究を実施した。

(1) 細菌複合糖質による自然免疫の活性化機構の分子基盤解明

種々の自然免疫受容体の認識機構や受容体活性化の構造的基盤の解明、疾患との関連の解明、あるいは新規受容体の探索を目指した細菌複合糖質の合成研究を行った。

① ペプチドグリカン部分構造の合成と生物活性発現機構に関する研究

Nod1、Nod2 以外にもペプチドグリカン認識タンパク質 (PGRP) は昆虫、哺乳動物に多数存在し、それぞれの自然免疫系で重要な働きをしている。これらのタンパク質群との相互作用を解析するために、ペプチドグリカンフラグメントの効率的な合成を検討した。

② 天然に存在する Nod1 リガンドの探索

Nod1 ならびに Nod2 リガンドは、納豆などの発酵食品にも多量に含まれており、食経験からこれらのリガンドが毒性を示さないことは明らかである。将来的にはアレルギー疾患の予防など医療への展開も有望視されていることから、これらのリガンドの構造研究を実施した。

③ リポ多糖とリポド A の機能に関する研究

寄生菌は宿主に感染するために自然免疫を回避するように進化し、そのリポド A は特徴的な構造を有しており、免疫増強作用は弱く、病原性と関連している。そこでこれらのリポド A の構造と自然免疫受容体の認識機構や受容体活性化の構造的基盤の解明、疾患との関連の解明を目的とした。

(2) 動物細胞のタンパク質糖鎖の機能研究

① N-結合型糖鎖の合成研究

N-結合型糖タンパク質糖鎖の効率的な合成法の開発を目的とした。

② 革新的連結型反応を基盤とする N-結合型糖鎖複合体の生体内イメージング

イメージングにより、集積挙動の糖鎖構造依存性を調べることにより糖鎖の新機能を見出すとともに、糖鎖の関与する新現象の探索にも繋げることを目的とした。

3. 研究の方法

以下のような研究戦略を立てて、糖鎖機能の解明研究に取り組んだ。

(1) 糖鎖合成は化学的に均一な糖鎖を十分量供給することで、糖鎖の機能解明に大きく貢献できる。そこで独自の合成法を開発しつつ、世界で最先端の糖鎖合成研究を展開する。

(2) 合成化合物を用いて活性構造の決定、活性発現機構などの生物機能研究を実施する。
 (3) 生体レベルのイメージングを適用することで、糖タンパク質や糖鎖動態を解析し、さらに未知の糖鎖の機能を探索する。

4. 研究成果

(1) 細菌複合糖質による自然免疫の活性化機構の分子基盤解明

① ペプチドグリカン部分構造の合成と生物活性発現機構に関する研究

アンヒドロムラミン酸構造を含む2糖テトラペプチドである百日咳の気管上皮細胞毒素(tracheal cytotoxin; TCT)と類縁構造の合成研究を行い、TCTの最初の全合成に成功した。

一方、糖鎖がペプチドで架橋された構造や4糖以上のペプチドグリカンフラグメントの効率的な合成を検討した。その結果8糖ジペプチド構造ならびに8糖ヘプタペプチド等の合成に成功した。

② 天然に存在する Nod1 リガンドの探索

大腸菌培養上清から Nod1 リガンドの単離精製を進め、種々のペプチドグリカンフラグメントを天然 Nod1 リガンドとして世界で初めて同定した(図1)。

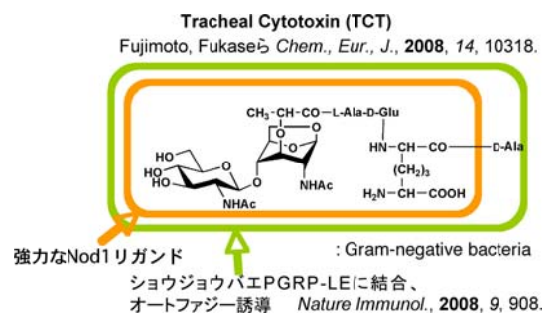


図1. TCT ならびに大腸菌培養上清から見出された強力な Nod1 リガンドの構造

合成化合物を用いて、Nod1, Nod2 を始め様々な PGRP との相互作用の解析研究を実施し、それらの分子認識の詳細を明らかにした。TCT はヒト Nod1 の活性化能は低く、TCT から C-末端の D-Ala を除いたトリペプチドは、上記の大腸菌培養上清中の Nod1 リガンド群の主成分であり、極めて強い Nod1 活性を示した。合成 TCT がショウジョウバエ PGRP-LE に結合し、オートファジーを誘導して細菌感染に対抗していることが示されるなど、昆虫の自然免疫の解明にも貢献した。

③ リポ多糖とリポド A の機能に関する研究

ピロリ菌や歯周病菌ポルフィロモナス・ジンジバリスなどの寄生菌由来リポ多糖の免疫増強作用は弱い。本研究では、これらのリポド A ならびにリポ多糖の合成研究を行い、共通の中間体から様々な菌種のリポド A や類縁体を合成可能な多様性指向型合成経路を開拓した。その結果トリアシルピロリ菌リポド A と酸性糖 Kdo の結合したリポ多糖部分構造を合成することに成功した(図2)。これらは

急性炎症に関わるサイトカインはほとんど誘導しないかあるいはアンタゴニスト作用を示し、一方で慢性炎症に関わるサイトカインを誘導する。この結果は、寄生菌は宿主の免疫系を積極的に制御していることを示している。最近、幼少期にピロリ菌に感染するとアレルギーの発症率が大きく低下すること、慢性炎症に関与するサイトカインがアレルギーの抑制と相関することが報告されており、リポド A によってアレルギーの発症をコントロールできる可能性がある。本研究成果は、その足がかりを提供するものである。

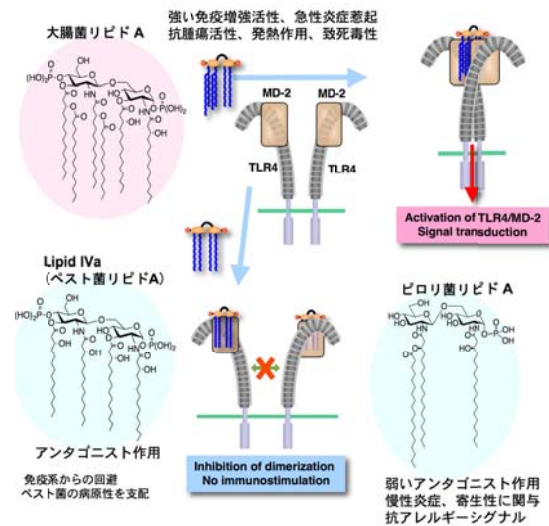


図2. リポド A の構造と機能

(2) 動物細胞のタンパク質糖鎖の機能研究

① アスパラギン結合型糖タンパク質糖鎖(N-結合型糖鎖)の合成研究

合成の鍵となるシアル化反応に関して、シアル酸糖供与体の5位フタルイミド基やアジド基の固定双極子モーメント効果を利用して、高収率かつα-選択的な反応を実現した(図3 上段左)。新規なルイス酸として嵩高い対アニオンを持つTMSB(C₆F₅)₄を開発し、高立体選択的なβ-マンノシル化反応を達成した(図3 上段右)。これらの反応を大量スケールで実施すると、基質混合の際の中和熱や反応熱に起因する副反応生成物の増加や立体選択性の低下が大きな問題であった。スケールアップによる反応の効率の低下は有機合成全般の課題であり、この問題に対して我々は、マイクロフロー反応場での効率的な混合、および高い熱拡散効率を効果的に活用したグリコシル化法を開発し、糖鎖合成における実用的な手法を提供した。(図3 中段)。

次いで、N-結合型糖鎖の固相合成について検討した。糖鎖の固相合成においては、固相上でのグリコシル化が効率的に進行しないことが大きな問題であったが、グリコシル化反応に適した固相担体を検討した結果、ジオキシタン架橋ポリスチレンを基本構造と

する *JandaJel*TM を固相担体に用いた場合に、効率的にグリコシル化反応が進行することを見出した。さらに、フルオラス溶媒を用いた固相上での基質濃縮による反応促進効果の発見を基盤として、フラグメント **a-d** を固相上で効率的に結合させることに成功した。このように、マイクロ流路内と固相担体上での効率的かつ実用的なグリコシル化反応を鍵として、シアル酸を持つ N-結合型糖鎖の初めての固相合成に成功し、汎用的な糖鎖合成法を確立した (図 3)。

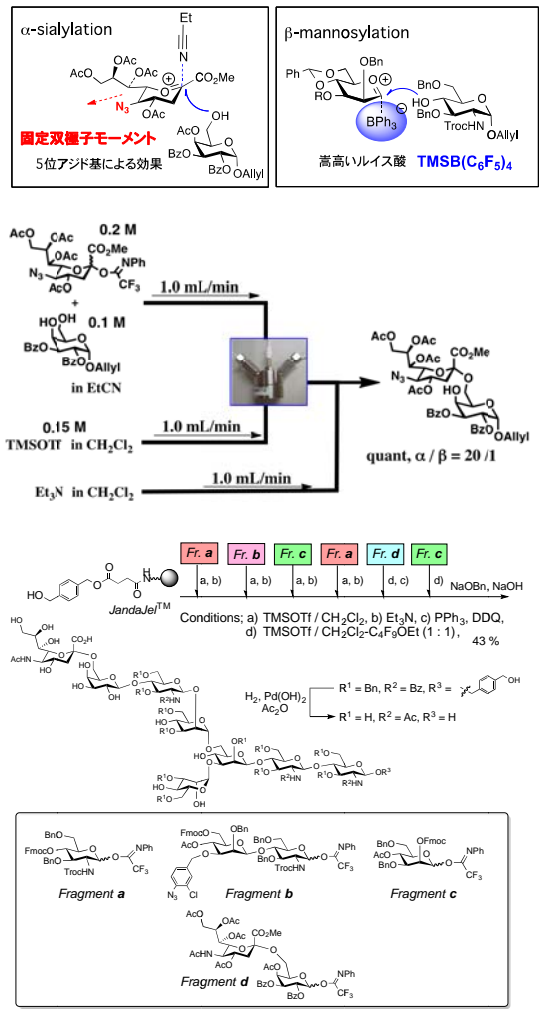


図 3. N-結合型糖鎖の合成研究

② 革新的連結型反応を基盤とする N-結合型糖鎖複合体の生体内イメージング

我々は、以前に金属配位子 DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) や各種蛍光基を持つ共役アルデヒド **1** (図 4) を標識プローブとして開発していた。このプローブは、一級アミノ基との高速アザ電子環状反応に基づいて、様々な微量ペプチドやタンパク質、または細胞表層のリジン残基を、室温で速やかに導入できる。この方法で糖タンパク質であるオロソムコイドとそのアシアロ体を標識し、ウサギの PET イメージング

を実施した。これにより、シアル酸の有無による糖タンパク質の選択的臓器集積や血流外排出過程の相違を世界で初めて可視化することに成功した。

本研究では糖鎖自身の動態を観察するために、腎臓からの排出が抑制されるように、球状高分子である糖鎖デンドリマーを合成した。我々は以前にヒスチジン残基を活性化基とする“自己活性化型[3+2]- Huisgen 環化反応”を開発しており、この反応を用いることで分子量が5万以上もある世界最大の N-結合型糖鎖クラスターの効率的な合成に成功した (図 5)。次いで、正常マウスや癌モデルマウスにおける PET や蛍光イメージングを実施して、糖鎖構造に依存する体外排出や臓器選択的な集積を明らかにした。その結果、シアル酸の有無ならびに結合位置によって、N-結合型糖鎖の血中動態ならびに臓器集積が制御されることを発見した。さらに、癌モデルマウスでは糖鎖の代謝が正常マウスとは全く異なることを見出した。

高速アザ電子環状反応を用いることにより、温和な条件下で細胞表層に N-結合型糖鎖を導入することに成功した。DLD-1(ヒト由来の大腸癌細胞株)を移植した癌モデルマウスの生体イメージングで、通常のリンパ球は癌組織に集積しないが複合型 N-結合型糖鎖を導入したリンパ球は、癌組織に集積した。これは、癌組織をターゲットにする新しい細胞を有機合成反応によって人工的に創り上げた成果であり、合成化学分野から癌ターゲットングの新しいストラテジーを提起した。

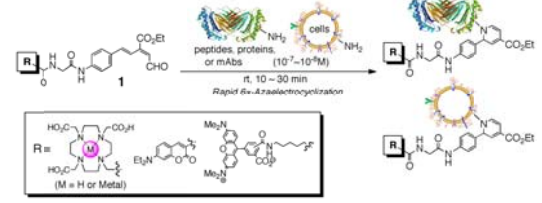


図 4. 高速アザ電子環状反応による標識化

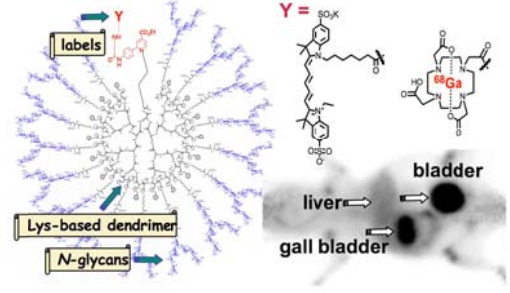


図 5. 糖鎖デンドリマーの PET イメージング

5. 主な発表論文等
 [雑誌論文] (計 40 件)
 1. Non-invasive imaging of dendrimer-type N-glycan clusters: in vivo dynamics

- dependence on oligosaccharide structure. Tanaka, K., Siwu, R. O. E., Minami, K., Hasegawa, K., Nozaki, S., Kanayama, Y., Koyama, K., Chen, C. W., Paulson, C. J., Watanabe, Y., Fukase, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 8195-8200. 査読有
2. Characterization of natural human nucleotide-binding oligomerization domain protein 1 (NOD1) ligands from bacterial culture supernatant for elucidation of immune modulators in the environment. Pradipta, A. R., Fujimoto, Y., Hasegawa, M., Inohara, N., Fukase, K., *J. Biol. Chem.* 2010, 285 (31), 23607-23613. 査読有
 3. A combined 6 π -azaelectrocyclization/staudinger approach to protein & cell engineering: non-invasive tumor targeting by N-Glycan-engineered lymphocytes. Tanaka, K., Minami, K., Tahara, T., Siwu, E. R. O., Koyama, K., Nozaki, S., Onoe, H., Watanabe, Y., Fukase, K., *J. Carbohydr. Chem.*, 29, 2010, 118-132. 査読有
 4. Electrocyclization-based labeling allows efficient in Vivo imaging of cellular trafficking. Tanaka, K., Minami, K., Tahara, T., Fujii, Y., Siwu, E. R. O., Nozaki, S.; Onoe, H., Yokoi, S., Koyama, K., Watanabe, Y., Fukase, K., *ChemMedChem*, 2010 (5), 841-845. 査読有
 5. Key structures of bacterial peptidoglycan and lipopolysaccharide triggering the innate immune system of higher animals: Chemical synthesis and functional studies. Kusumoto, S., Fukase, K., and Shiba T., *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, 2010, 86 (4), 322-337. 査読有
 6. Lipopeptides from Staphylococcus aureus as Tlr2 Ligands: Prediction with mRNA Expression. Fujimoto, Y., Hashimoto, M., Furuyashiki, M., Katsumoto, M., Seya, T., Suda, Y., and Fukase, K., *ChemBioChem*. **2009**, 10(14), 2311-2315. 査読有
 7. Chemical N-glycosylation by asparagine under integrated microfluidic/batch conditions. Tanaka, K., Miyagawa, T., and Fukase, K., *Synlett*, **2009**, 10, 1571-1574. 査読有
 8. Synthesis of crosslinked peptidoglycan fragments for investigation of their immunobiological functions. Fujimoto, Y., Konishi, Y., Kubo, O., Hasegawa, M., Inohara, N., and Fukase, K., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 3631-3634. 査読有
 9. Synthesis of a sialic acid containing complex-type N-glycan on a solid support. Tanaka, K., Fujii, Y., Tokimoto, H., Mori, Y., Tanaka, S. Bao, G., Siwu, E. R. O., Nakayabu, A., and Fukase, K., *Chem. Asian J.*, **2009**, 4, 574-580. 査読有
 10. Synthesis of diaminopimelic acid containing peptidoglycan fragments and tracheal cytotoxin (TCT) and investigation of their biological functions. Kawasaki, A., Karasudani, Y., Otsuka, Y., Hasegawa, M., Inohara, N., Fujimoto, Y., and Fukase, K., *Chem., Eur. J.*, **2008**, 14, 10318-10330. 査読有
 11. Synthesis of *Rubrivivax gelatinosus* lipid A and analogues for investigation of the structural basis for immunostimulating and inhibitory activities. Fukase, Y., Fujimoto, Y., Adachi, Y., Suda, Y., Kusumoto, S., Fukase, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2008**, 81, 796-819. BCSJ Award article. 査読有
 12. A submicrogram scale protocol for biomolecule-based PET imaging by rapid 6 π -azaelectrocyclization: visualization of sialic acid dependent circulatory residence of glycoproteins. Tanaka, K., Masuyama, T., Hasegawa, K., Tahara, T., Mizuma, H., Wada, Y., Watanabe, Y., and Fukase, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 102-105. 査読有
- [学会発表] (計 197 件)
1. 深瀬浩一、特別企画講演：標的指向型ライブラリー構築と生命科学への貢献、日本化学会第 91 回春季年会、2011.3.26-29、神奈川大学
 2. 深瀬浩一、学術賞受賞講演：精密有機合成と生体イメージングを基盤とする生物活性複合糖質の機能解明、日本化学会第 91 回春季年会、2011.3.26-29、神奈川大学
 3. Koichi Fukase, Synthetic approach for in vivo functional studies of glycans: Application of PET imaging, invited, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), 2010.12.14-20, Honolulu, USA
 4. Koichi Fukase, Study of microfluidic reactions toward production of biofunctional molecules: Application to glycan synthesis, Invited, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), 2010.12.14-20, Honolulu, USA
 5. Koichi Fukase, Yukari Fujimoto, Katsunori

Tanaka, Synthetic Approach for Elucidating Glycan Codes, Invited, The 5th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-5), 2010.11. 7-11, Hsinchu, Taiwan

6. Koichi Fukase, Synthetic Approach toward Understanding In Vivo Functions of Glycans, Invited, The 25th International Carbohydrate Symposium (ICS 2010), 2010.8.1-6, Makuhari Messe (Chiba)

7. Koichi Fukase, Katsunori Tanaka, Tatsu Masuyama, Kaori Minami, Eric R.O. Siwu, Koki Hasegawa, Tsuyoshi Tahara, Hiroshi Mizuma, Yasuhiro Wada, Yasuyoshi Watanabe, Synthesis of new probes for chemical glycobiology: application to PET and fluorescent imaging of glycoproteins, glycoclusters, and living cells, Invited, The Second International Symposium on Combinatorial Sciences in Chemistry, Biology, Catalysts and Materials (SCS09), 2009.9.19-23, Beijing, China

8. 深瀬浩一、有機合成で生物機能に迫る：マイクロフロー合成と固相合成による糖鎖構築と糖鎖の新機能解析、招待講演、第29回日本糖質学会年会、2009.9.9-11、世界生活文化センター（岐阜県）

9. Koichi Fukase, Molecular Probe Method for Studying the Biofunctional Role of Glycoconjugates, Invited, The 25th Naito Conference, Chemical Biology II -An Emerging Field Inspired by Natural Product Chemistry-, 2009. 9.8-11, Shateraise Gateaux Kingdom Sapporo (Hokkaido)

10. 深瀬浩一、集積型合成を目指したマイクロフロー合成研究：フロー・マイクロ合成研究会第4回銅金賞受賞講演、フロー・マイクロ合成研究会 第21回公開講演会、2009.8.7、大阪科学技術センター

11. 深瀬浩一、有機合成で生物機能に迫る：マイクロフロー合成と固相合成による糖鎖構築と糖鎖の新機能解析、招待講演、第34回有機反応懇談会、2009.8.3、関西学院大学

12. 深瀬浩一、糖鎖の合成と in vivo 生体分子科学、招待講演、第44回天然物化学談話会、2009.7.8-10、つくばグランドホテル（茨城県）

13. Koichi Fukase, Chemical Glycobiology of Self/Non-self Recognition, Invited, Gordon Research Conferences, Carbohydrates, 2009.6.14-19, Tilton School, Tilton, NH

14. 深瀬浩一、シンポジウム「ケミカルバイオロジー研究の最前線-新分野としての未来-」自己と非自己の認識に関するケミカルグリコバイオロジー、招待講演、日本化学会第89春季年会、2009.3.27-30、日本大学（千葉県）

15. 深瀬浩一、ペプチド・タンパク質、抗体の革新的標識法と PET による動態解析への

応用、招待講演、第2回ミニシンポジウム バイオ医薬品のマイクロドーズ・早期探索臨床試験の意義と課題、医薬品開発支援機構 (APDD)・マイクロドーズ・探索臨床試験研究会共催、2008.8.9、東京大学薬学部

16. Koichi Fukase, Chemical synthesis of bacterial PAMPs for elucidation and regulation of innate immune response, Invited, 10th Biennial Meeting of the International Endotoxin and Innate Immunity Society (IEIIS2008), 2008.7.30-8.2, Edinburgh, UK

17. 深瀬浩一、化学合成で糖鎖の生物機能を解析する、招待講演、理研シンポジウム第3回有機合成化学のフロンティア、2008.7.7、理化学研究所和光研究所（埼玉県）

〔図書〕（計10件）

1. Fujimoto, Y., Tanaka, K., Shimoyama, A., Fukase, K., Self and nonself recognition with bacterial and animal glycans, surveys by synthetic chemistry, *Methods in Enzymology* (2010), 478 (Glycomics), 323-342.

〔産業財産権〕

○出願状況（計1件）

名称：リジンデンドリマー型糖鎖クラスターの製造法とその応用

発明者：深瀬浩一、田中克典、渡辺恭良、小山幸一

権利者：国立大学法人大阪大学、独立行政法人理化学研究所、キンダ化学株式会社

種類：PCT/JP2009

番号：080637

出願年月日：2009年3月27日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ：

<http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/fukase/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

深瀬 浩一 (FUKASE KOICHI)

大阪大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：80192722

(2) 研究分担者

藤本 ゆかり (FUJIMOTO YUKARI)

大阪大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：00362616

田中 克典 (TANAKA KATSUNORI)

大阪大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号：00403098