

機関番号：30111

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590039

研究課題名(和文) 肺細胞のトランスレーショナル機構を利用した難治性肺感染症
治療システムの構築研究課題名(英文) Making of treatment system of respiratory infections disease by
application of translational mechanisms in lung cells

研究代表者

森本 一洋 (MORIMOTO KAZUHIRO)

北海道薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：10113135

研究成果の概要(和文):

呼吸器感染症治療システムの構築のため、マクロライド抗菌薬の体内、肺内動態 表面修飾リポソーム化ニューキノロン抗菌薬の肺内動態の研究を行った。マクロライド抗菌薬は、血中に比べて肺粘液層(ELF)に高い濃度で分布し、さらに ELF に比べ肺胞マクロファージ(AM)に高い濃度で分布した。この抗菌薬は、肺上皮細胞の輸送系を介して血液から ELF へ能動輸送され後に AM に取り込まれ、細胞成分と結合し高濃度の分布を示すことが明らかとなった。肺内に投与されたマンノース修飾リポソーム化抗菌薬は AM に選択的に取り込まれ、PEG 修飾リポソーム化抗菌薬は AM への移行を回避することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文):

For making of treatment system of respiratory infections, distribution of macrolide antibiotics in plasma, lung epithelial lining fluid (ELF) and alveolar macrophages(AMs), efficient drug delivery to ELF and AMs by pulmonary administration of fluoroquinolone antibiotic incorporated into mannosylated or PEGylated liposomes were evaluated. The areas under drug concentration-time curve (AUC) in ELF, following oral administration these antibiotics to rats was higher than AUCs in plasma, AUCs in AMs higher than AUCs in ELF. The high distribution of antibiotics is due to the sustained distributions to ELF via MDRI as well as the high uptakes by AMs themselves *via* active transport and trapping in organelles. Antibiotic incorporated mannosylated liposomes were delivered to AMs. Antibiotic incorporated PEGylated liposomes highly distributed in ELF without uptakes by AMs.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野:

科研費の分科・細目:

キーワード：感染症、呼吸器、肺細胞、DDS、細胞内寄生菌

科学研究費補助金研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

肺炎に代表される呼吸器感染症は、発展途上国のみならず、我が国においても患者数及び死亡者数はいずれも増加の一途を辿っている。呼吸器感染症の起因菌には、免疫担当細胞である肺胞マクロファージ(AM)による貪食を回避し、肺粘液層(ELF)中で増殖する肺炎球菌やインフルエンザ菌などのほか、AMに貪食されるものの、その殺菌機構に抵抗性を示し、AM内で生存、増殖するレジオネラやクラミジアなどの細胞内寄生菌が存在する。そのため、呼吸器感染症は重篤かつ難治性の場合が多い。

呼吸器感染症の治療には、 β -ラクタム、マクロライド、ケトライド及びニューキノロン系抗菌薬が主に用いられている。これらの抗菌薬による副作用の発現や薬剤耐性菌の出現などの問題から、抗菌薬の体内動態を考慮した投与設計を行うことが提言されている。そのため、呼吸器感染症の治療においては、抗菌薬の肺組織移行特性を把握することが必要である。

一方、リポソームなどの担体を用いることや肺投与などの投与部位の変更などのドラッグデリバリーシステム DDS の技術により、抗菌薬を感染部位により効率よく標的指向性を向上させるとは重要である。感染部位への抗菌薬の効率的な標的指向性により、抗菌薬による副作用の発現や薬剤耐性菌の出現などの問題を解消でき、感染症の抗菌薬による適正な治療の確立が期待されている。

2. 研究の目的

呼吸器感染症起因菌は、肺胞マクロファージ(AM)による貪食または殺菌を回避し、肺粘液層(ELF)中や AM 内で増殖する。そのため、呼吸器感染症の治療においては、投与された抗菌薬の ELF 中及び AM 中の動態(PK)を把握し、最小発育阻止濃度(MIC)以上にすることが重要である。

(1)マクロライド系抗菌薬は、肺炎球菌などに起因する呼吸器感染症のほか、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア、レジオネラなどに起因する非細菌性肺炎にも対応できる、幅広い抗菌スペクトルを有している。ケトライド系抗菌薬は、マクロライドの誘導体であり、マクロライド系抗菌薬の有する上記の有用性に加え、多剤耐性を獲得した肺炎球菌に対する抗菌力を有する。これらの抗菌薬は、上記の優れた抗菌力に加え、肺への移行が優れており、呼吸器感染症の治療に頻用されている。この優れた肺移行性から、マクロライド及びケトライド系抗菌薬は、投与法を決定づける血漿中濃度と、ELF 及び AM 中濃度とが大きく異なる可能性がある。しかし、ELF 及び AM への移行特性の詳細は明らかではない。

そこで、14 員環マクロライドであるクラリスロマイシン(CAM)、14 員環ケトライドであるテリスロマイシン(TEL)及び15 員環マクロライドであるアジスロマイシン(AZM)の肺組織移行特性について以下の3つの検討を行った。ラットに経口投与後の、CAM、TEL 及び AZM の ELF 及び AM 移行性、血漿中から ELF 中への移行特性を、肺胞上皮細胞のモデルであるヒト肺腺癌由来気管支上皮(Calu-3)細胞単層膜を用いた *in vitro* 透過実験、さらに、AM への移行特性を、ラット培養 AM(NR8383)を用いた *in vitro* 取り込み実験により検討した。

(2)ニューキノロン系抗菌薬は、抗菌スペクトルが広域であることより、呼吸器感染症の治療に広く用いられているが、マクロライド系抗菌薬(1)に比べ、肺組織移行性が劣ることが分かっている。そこで、ニューキノロン系抗菌薬をリポソーム(担体)化し、肺内動態及び肺組織移行改善する試みの研究を行った。

リポソームは、その表面を修飾することで、より詳細な動態制御が可能なドラッグキャリアーである。表面修飾リポソームを肺投与時のドラッグキャリアーとして応用することで、抗菌薬の ELF 及び AM へのより効率的な送達が可能である。

本研究では、まずニューキノロン系抗菌薬であるシプロフロキサシン(CPFX)、ガチフロキサシン(GFLX)及びスパルフロキサシン(SPFX)の ELF 及び AM 移行性を評価し、移行性が十分でない抗菌薬について、表面修飾リポソームによる肺投与型 DDS の構築を試みた。

3. 研究の方法

(1)投与実験：実験には SD 系雄性ラット(200 g, 7 週齢)を用いた。薬物溶液を経口投与(50 mg/4 mL/kg 体重)した後、頸静脈より採血し、遠心分離して血漿試料を得た。さらに、気管支肺胞洗浄法により AM 画分及び ELF 画分を採取した。AM を 0.1 M NaOH で可溶化し、溶解液中の抗生物質および蛋白濃度を測定した。得られた細胞蛋白量を、予め求めた細胞内容積に換算することにより AM 中濃度を算出した。また、気管支肺胞洗浄液中の抗菌薬濃度を測定し、気管支肺胞洗浄液の容積を予め求めた ELF 容積に換算することにより ELF 中濃度を算出した。

(2)Calu-3 細胞単層膜における透過特性の評価：マクロライド系抗菌薬の血中から ELF への移行特性を解明する目的で Calu-3 細胞単層膜を用いて透過実験を行った。Calu-3 細胞単層膜に溶液(50 μ M)を頂側膜また側底膜に適用し、37 $^{\circ}$ C で培養した。培養後、レセプター側の溶液を採取し、その薬物濃度を測

定し、累積透過量(nmol/cm²)を求めた。排出トランスポーターである MDR1 の基質としてベラパミル(100 μM)を頂側膜に、または MRP1 の基質としてプロベネシドを側底膜側に添加し、抗菌薬の透過における薬物輸送系の関与について調べた。

(3) NR8383 による取り込み実験: ELF に移行したマクロライド系抗菌薬の AM への移行特性を解明する目的で、ラット由来 AM である NR8383 を用いて取り込み実験を行った。NR8383 を 2.5×10^5 cells/0.32 cm² の密度で播種した。抗菌薬溶液(50 μM)を NR8383 に適用し、37 °C または 4 °C で培養した。細胞溶解液中の蛋白質濃度を求め、薬物濃度を HPLC-電気化学検出器を用いて測定した。細胞内容積を用いて、NR8383 内抗生物質濃度を求め、細胞内/細胞外薬物濃度比(I/E ratio)を算出した。

(4) NR8383 内分布特性の評価: NR8383 の分画化は超遠心法で行った。NR8383 に薬物を取り込ませた後、分画化用水溶液細胞を回収した。回収した細胞をホモジネート後、遠心分離(4 °C、1,600 × g、10 分間)し、得られた沈殿を nuclear 分画とした。上清はさらに遠心分離し、この沈殿を granules 分画、上清を soluble 分画とした。各分画中の抗菌薬の分布量を測定した。

(5) 抗菌薬の NR8383 中結合率の評価: マクロライド系抗菌薬の AM 中蛋白結合率は、限外濾過法により算出した。

(6) リポソーム化抗菌薬の調製: リポソーム化抗菌薬(以下リポソーム)は薄膜水和法により調製した。脂質組成は、HEPC: CH:DCP = 7:2:1(mol 比)とした。PEG 修飾リポソーム及びマンノース修飾リポソームは、総脂質 mol 量に対して 9.1 mol% となるよう、DSPE-PEG または Man を添加し調製した。リポソームの動態を解析するため、³H-CHE をリポソーム膜に導入した。リポソームの粒子径は、エクストルージョン法により調整し、調整後の粒子径を動的光散乱法により測定した。ゼータ電位は、レーザー Doppler による電気泳動法により測定した。調製した各種リポソームの特徴は、Table 1 に示した通りである。

(7): 実験には研究(1)と同様の SD 系雄性ラットを用いた。経口投与には、抗菌薬溶液(2.5 mg/mL、溶媒: 50 mM リン酸緩衝液(pH 5.5))を用いた。肺投与には、抗菌薬溶液(800 μg/mL、溶媒: 50 mM リン酸緩衝液(pH 5.5))もしくは前項において調製した CPFX 封入リポソームを用いた。また、気管内投与器具を用いて CPFX 溶液または CPFX 封入リポソームを肺投与した。投与後、研究と同様の方法で、血漿、AM 画分及び ELF 画分を採取した。各試料中の CPFX 及び GFLX 濃度は、HPLC 蛍光検出法により測定した。

(8) NR8383 によるリポソーム化抗菌薬取り

込み実験: NR8383 による取り込み実験は研究(1)と同様の方法で行った。また、ELF 成分存在下及び遊離マンノース(20 mM)存在下で NR8383 による PEG 修飾リポソームの取り込み実験を行った。

4. 研究成果

(1) マクロライド系抗菌薬の血漿中及び肺内動態: マクロライド系抗菌薬の血漿中及び肺内動態を検討した。いずれの抗菌薬も ELF 及び AM 中濃度は、血漿中濃度より高い値で推移した(Fig. 1)。各部位間の抗菌薬濃度-時間曲線下面積(AUC)の比率を抗菌薬間で比較した場合、血漿中から ELF 中への移行性は CAM が、ELF 中から AM への移行性においては AZM が優れていることが示された。これらの抗菌薬は血漿中濃度と感染部位中濃度が大きく乖離することが明らかとなった。

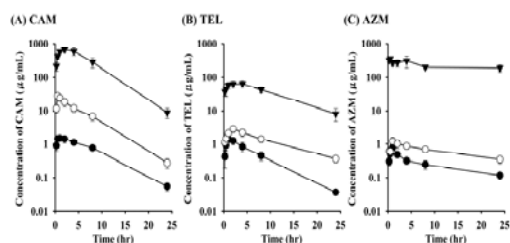


Fig. 1 Time-courses of concentrations of CAM (A), TEL (B) and AZM (C) in plasma (●), ELF (○) and AM (▼) after oral administration (50 mg/kg body wt) in rats

The mean ± S.D. (n = 4-7).

(2) マクロライド系抗菌薬の血液中から ELF 中への移行特性: 血漿中の薬物は、肺胞上皮細胞を透過して ELF 中へと移行する。そこで、マクロライド抗菌薬の血漿中から ELF 中への移行特性を、肺胞上皮細胞のモデルとして Calu-3 細胞単層膜を用いて検討した。Calu-3 細胞単層膜において、CAM、TEL 及び AZM は、いずれも漿膜側(血管側)から粘膜側(肺胞表面側)への透過が優位であった(Fig. 2)。このときの見かけの透過係数の比(肺胞表面側への透過/血管側への透過)は、CAM 8.9, TEL 5.0, AZM 4.2 である。この値はラットにおける ELF と血漿間の AUC 比とよく相関した。以上の結果より、マクロライド系抗菌薬の ELF への高い移行性は、肺胞上皮細胞における透過特性に起因していることが示唆された。

この方向特性の機構を検討するため、肺胞上皮細胞及び Calu-3 細胞単層膜に発現している、トランスポーターの関与について検討した。

粘膜側への薬物輸送に關与する MDR1(multidrug resistance protein 1)の基質であるベラパミルまたはシクロスポリン A を添加した場合、漿膜側から粘膜側への透過

が有意に低下した。一方、粘膜側から漿膜側への透過は有意に増加し、方向特性は消失した。

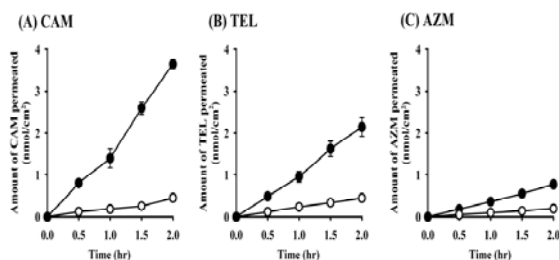


Fig. 2 The basolateral to apical (●) and apical to basolateral (○) permeation of CAM (A), TEL (B) and AZM (C) through Calu-3 cell monolayers

The macrolide and ketolide antibiotics (50 μ M) were applied to apical or basolateral sides of cell monolayers, followed by incubation at 37°C. The mean \pm S.D. (n = 4).

MRP1 (multidrug resistance-associated protein 1) の基質であるプロベネシドは透過に影響を与えなかった。以上の結果から、マクロライド系抗菌薬の高い ELF 移行性は、肺胞上皮細胞における MDR1 を介した能動的な輸送によるものであり、その輸送速度の差異が抗菌薬間で血漿中から ELF 中への移行性が異なる要因であることが示された。

(3) マクロライド系抗菌薬の AM による取り込み及び細胞内分布特性: ELF 中のマクロライド系抗菌薬の AM による取り込み特性を検討するため、培養 AM である NR8383 を用いた取り込み実験を行った。37°C 条件下において、いずれの抗菌薬も細胞外濃度に対して高い細胞内濃度を示し、特に AZM において著しく高い取り込みを示した。また、4°C 条件下における取り込みは、37°C 条件下に比べて低値であったが、なお細胞外よりも高い細胞内濃度を示した。これらの結果は、AM によるマクロライド系抗菌薬の取り込みに、能動的な輸送が関与しているが、一方で温度非依存的な機構により細胞内に集積している割合も高いことを示している。

マクロライド系抗菌薬の NR8383 細胞内における局在特性について検討した。リソソームなどを含む granules 分画における局在は、CAM で 32%、TEL が 57%、AZM では 26%であったのに対し、細胞質を主成分とする soluble 分画における局在は、CAM 65%、TEL 36%、AZM 74%と、特に TEL で細胞小器官等への集積性が高いことが示された。いずれの抗菌薬も、4°C 条件下において soluble 分画における局在量が減少し、また、塩化アンモニウムの処理により、主に granules 分画における局在量が減少した。これらの結果は、マクロライ

ド及びケトライド系抗菌薬が能動輸送によって AM に取り込まれ、リソソーム等へ集積することを裏付けるものである。

まとめ

本研究では、マクロライド系抗菌薬のトランスレーショナル機構による肺組織移行特性に関して検討した。

- ・ラットにおける経口投与実験により、マクロライド系抗菌薬は、いずれも血漿中濃度に対して高い ELF 及び AM 中濃度を示し、血液中濃度と感染部位中濃度が大きく乖離することが明らかとなった。
- ・Calu-3 細胞単層膜を用いた検討により、これらの抗菌薬の血漿中から ELF 中への移行に、肺胞上皮細胞における MDR1 による能動的な輸送機構が関与していることが示された。
- ・NR8383 を用いた検討により、これらの抗菌薬の高い AM 集積性に、能動的な取り込み機構とリソソームへの集積機構が関与していることが示された。

(4) リポソーム化抗菌薬の投与実験: ニューキノロン系抗菌薬をラットに経口投与したところ、CPFEX の血漿から ELF への移行性は、GFLX 及び SPFX に比べて著しく低く、また、血漿から AM への移行性は、GFLX と同程度だったが、SPFX に比べて著しく低かった。そこで、CPFEX をラットに肺投与したところ、経口投与時より少ない投与量であるにも関わらず、ELF 中及び AM 中 CPFEX 濃度は経口投与時よりも高値であり、肺投与の有用性が示された。

さらに、ELF または AM への送達に目的した肺投与型 DDS として、CPFEX 封入表面修飾リポソーム(粒子径 100 nm)を調製し、その有用性を評価した。AM による取り込みの回避が期待できる PEG 修飾リポソームを肺投与したところ、未修飾リポソームに比べ ELF 中 CPFEX 濃度は長時間高い値が維持され、CPFEX の ELF 中滞留性の向上が示された(Fig. 3)。

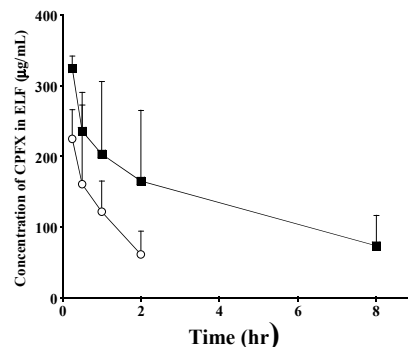


Fig. 3 Time-courses of concentrations of CPFEX in ELF after pulmonary administration of non-modified liposomes and PEGylated liposomes in rats The mean \pm S.D. (n = 4).

一方、AMの特異的リガンドであるマンノースで修飾したリポソームを肺投与したところ、AMによるCPFXの取り込みが増大し、CPFXのAM指向性が向上した。AM中のCPFX濃度は長時間高い値が維持され、CPFXのELF中滞留性の向上が示された。

以上の結果から、表面修飾リポソームは、呼吸器感染症の感染部位に選択的に抗菌薬を送達できる、有用性の高い肺投与型DDSであることが示された。

(5)NR8383によるリポソーム化抗菌薬取り込み：PEG修飾することでAMによるリポソームの取り込みが低下した理由を明らかにするため、AMによるリポソームの取り込みに及ぼすELF中の成分によるオプソニン化の影響を、*in vitro*にて検討した。ELF成分の存在下または非存在下における培養AMであるNR8383による未修飾リポソームの取り込みは、ELF中の成分によりオプソニン化されることで有意に増加した。PEG修飾リポソームの取り込みは、未修飾リポソームに比べ有意に低い値を示した。このことは、リポソームをPEG修飾することにより、ELF成分によるオプソニン化が回避され、AMによる取り込みが低下することが示唆された。

マンノース修飾することでAMによるリポソームの取り込みが増加した理由を明らかにするため、AMによるマンノース修飾リポソームの取り込みに及ぼす遊離マンノースの影響を*in vitro*にて検討した。マンノース受容体の特異的リガンドである遊離マンノース存在下または非存在下におけるNR8383による未修飾リポソームの取り込みには、遊離マンノースの影響は認められなかった。一方、マンノース修飾リポソームにおいては、遊離マンノースの存在により、NR8383による取り込みが有意に低下した。このことから、マンノース修飾リポソームはマンノース受容体に認識されることにより、AMに効率的に取り込まれていると考えられる。

まとめ

生体のトランスレ-ショナル機構を利用したPEG修飾またはマンノース表面修飾を施したリポソームによるニキノロン系抗菌薬の肺内動態及び肺組織移行特性の研究を行った。PEG修飾またはマンノース修飾リポソームに封入することで、CPFXをELFまたはAMへと、より効率的に送達可能である。生体のトランスレ-ショナル機構を利用した表面修飾リポソームが、呼吸器感染症の治療において有用性の高い肺投与型DDSであることが示された。本研究の成果は、呼吸器感染症の治療を指向する新規肺投与型薬剤の設計に有用な情報を提供するものである。

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8件)

S.Chono, H.Suzuki, K.Togami, K.Morimoto, Efficient drug delivery to lung epithelial lining fluid by aerosolization of ciprofloxacin incorporated into PEGylated liposomes for treatment of respiratory infections. J Drug Dev. Ind. Pharm. 37, 367-372 (2011)

K.Togami, S.Chono, T.Seki, K.Morimoto, Aerosol-based efficient delivery of telithromycin, a ketolide antimicrobial agent, to lung epithelial lining fluid and alveolar macrophages for treatment of respiratory infections. J Drug Dev. Ind. Pharm. 36(7), 861-866 (2010)

K.Togami, S.Chono, T.Seki, K.Morimoto, Intracellular pharmacokinetics of telithromycin, a ketolide antibiotic, in alveolar macrophages. J. Pharm. Pharmacol., 62, 71-75 (2010)

S.Chono, K.Kaneko, E.Yamamoto, K.Togami, K.Morimoto, Effect of surface-mannose modification on aerosolized liposomal delivery to alveolar macrophages. Drug Dev. Ind. Pharm. 36(1), 102-107 (2010)

K.Togami, S.Chono, T.Seki, K.Morimoto, Distribution characteristics of telithromycin, a novel ketolide antimicrobial agent applied for treatment of respiratory infection, in lung epithelial lining fluid and alveolar macrophages. Drug Metab. Pharmacokin., 24(5) 411-417 (2009)

S.Chono, R.Fukuchi, T.Seki, K.Morimoto, Aerosolized liposomes with dipalmitoyl phosphatidylcholine enhance pulmonary insulin delivery. J. Control. Rel., 137, 104-109 (2009)

S.Chono, T.Tanino, T.Seki, K.Morimoto, Efficient drug delivery to alveolar macrophages and lung epithelial lining fluid following pulmonary administration of liposomal ciprofloxacin in rats with infectious pneumonia and estimation of its antibacterial effects. Drug Dev. Ind. Pharm. 34, 1090-1096 (2008)

S.Chono, T.Tanino, T.Seki, K.Morimoto, Efficient drug targeting to rat alveolar macrophages by pulmonary administration of ciprofloxacin incorporated into mannoseylated liposomes for treatment of

respiratory intracellular parasitic infections. J.Control.Rel., 127, 50-58 (2008)

[学会発表](計 13 件)

山本えり、丁野純男、森本一洋：肺薬物送達システムのキャリアーとしての PEG 修飾リポソームの有用性、日本薬学会第 131 年会(静岡)2011 年 3 月

K.Morimoto, K.Togami, S.Chono, Distribution mechanisms of macrolide antibiotics in lung epithelial lining fluid and alveolar macrophages for the therapy of respiratory infections, 3rd Indo-Japanese international joint symposium on overcoming interactive diseases prevalent in Asian countries, Tokyo, Japan, 2010 年 12 月

K.Morimoto, K.Togami, S.Chono, Distribution mechanisms of macrolide antibiotics in lung epithelial lining fluid and alveolar macrophages for the therapy of respiratory infections, 2010 AAPS Annual Meeting and Exposition, New Orleans, LA, USA, 2010 年 11 月

宮崎誠、戸上紘平、丁野純男、森本一洋、掛見正郎：呼吸器感染症治療の適正化を目的としたマクロライド系抗菌薬の肺組織中濃度からみた AUC/MIC の評価、第 25 回薬物動態学会(東京)、2010 年 10 月

森本一洋、戸上紘平、丁野純男：呼吸器感染症の最適化を目的としたマクロライド及びケトライド系抗生物質の肺組織内動態解析、第 7 回マクロライド研究会(東京)、2010 年 7 月

戸上紘平、丁野純男、森本一洋：呼吸器感染症治療薬であるマクロライド及びケトライド系抗菌薬の肺粘液層及び肺胞マクロファージ分布、日本薬学会第 130 年会(岡山)、2010 年 3 月

鈴木宏和、戸上紘平、丁野純男、森本一洋：フルオロキノロン系抗菌薬の肺表面及び肺胞マクロファージにおける動態特性、第 24 回日本薬物動態学会年会(京都)、2009 年 11 月

K.Morimoto, K.Togami, S.Chono, Distribution mechanisms of macrolide antibiotics in lung epithelial lining fluid and alveolar macrophages for the therapy of respiratory infections, 2009 AAPS Annual Meeting and Exposition(Los Angeles, USA), 2009 年 11 月

森本一洋、肺細胞のトランスレーショナル機構を利用した難治性肺感染症治療システムの構築、第 48 回日本薬学会東北支部特別講演(仙台)2009 年 10 月

戸上紘平、丁野純男、森本一洋：呼吸

器感染症治療の最適化を目的としたマクロライド及びケトライド系抗生物質の肺組織内動態解析、第 16 回マクロライド新作用研究会(東京)、2009 年 7 月

森本一洋、金子圭太、戸上紘平、丁野純男：薬物肺投与システムのキャリアーとしての表面修飾リポソームの有用性、第 25 回日本 DDS 学会(東京)、2009 年 7 月

鈴木宏和、戸上紘平、丁野純男、森本一洋：ニューキノロン系抗菌薬の肺胞マクロファージ移行特性の検討、日本薬剤学会第 24 年会(静岡)、2009 年 5 月

戸上紘平、丁野純男、森本一洋：各種マクロライド系抗菌薬の肺組織移行特性に関する検討、日本薬剤学会第 24 年会(静岡)2009 年 5 月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森本一洋 (MORIMOTO KAZUHIRO)

研究者番号：10113135

(2) 研究分担者

丁野純男 (CHONO SUMIO)

研究者番号：90347790