

令和 5 年 5 月 10 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07099

研究課題名（和文）優れた抗炎症作用を有する植物乳酸菌由来細胞外多糖体の構造活性相関の解明

研究課題名（英文）Analysis on the structure-activity relation ship of the anti-inflammatory effect of exopolysaccharide produced by plant-derived lactic acid bacteria

研究代表者

野田 正文（Noda, Masafumi）

広島大学・医系科学研究科（薬）・特任准教授

研究者番号：40457289

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、抗アレルギー作用と抗肥満作用の双方に対して有効性を示し、広く炎症を制御すると期待された乳酸菌IJH-SONE68株由来の細胞外多糖体（EPS）に関し、その変異体を構築することで特徴解析を行うことを目的とした。

研究の結果得られた変異体（M411）の産生するEPSの生物活性について解析を行った結果、親株よりも優れた抗アレルギー作用および肝機能数値改善作用を示した。

本変異株のEPS生合成遺伝子クラスターの遺伝子解析を行った結果、EPS生合成時に糖鎖を伸張させる働きを担う膜タンパク質群のひとつであるPce1Cに1アミノ酸置換を生じる点突然変異が生じていることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本株の産生するEPSには、並行して実施していた臨床研究によっても同様の改善効果が認められ、また糞便細菌叢の解析結果から、指定難病である各種胆管炎の症状と相関性を示すAnaerostipes属細菌およびVeillonella disparの存在比率を、本EPSの摂取が改善する事も明らかとなった。加えて、本EPSは潰瘍性大腸炎モデルマウスの症状を予防・改善することも確認できた。

本研究結果から、ヒトと共生関係にある腸内細菌叢を創薬ターゲットとして捉える意義について改めて示すことができたと共に、未だ難治性の疾患であるいくつかの指定難病に対する新たな治療法開発の可能性を提唱することができたと考える。

研究成果の概要（英文）： In the present study, we aimed to analyze the health-promoting effects of exopolysaccharide (EPS), which is produced by Lactobacillus IJH-SONE68 and has been reported to have anti-allergic and obesity effects, through the construction and characterization of its mutants generated by MNNG treatment.

Through animal disease model experiment, the result showed that one of the mutants, named M411 mutant, possessed superior activities on anti-allergic disorder and improvement in hepatic parameters. Further, sequencing analysis on the EPS biosynthetic gene clusters, which are located on two different sites of the chromosomal DNA, was performed.

The result revealed that the single-point mutation (58C>T, L20F) was occurred in the Pce1C that is predicted to be a membrane protein participated in the polymerization step of a series of saccharide units in EPS biosynthesis.

研究分野：分子微生物学

キーワード：細胞外多糖体 抗アレルギー 抗炎症 肝機能改善 腸内細菌叢

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

プロバイオティクス (Probiotics) のひとつとして知られる乳酸菌の中には、細胞外多糖体 (Exopolysaccharide; EPS) を分泌する菌株がある。乳酸菌がつくる EPS のうち、産業利用されている EPS としてデキストランとケフィランがあり、それぞれ血漿増量剤と保湿剤として使われている。最近、乳酸菌が産生する EPS の中に、免疫調節機能もしくは感染防御作用を持つものが報告されている [1]。

申請者は、産学官連携プロジェクト研究として、生活習慣病の予防改善に有効な機能性分子を産生する植物由来乳酸菌 (植物乳酸菌) の探索分離に携わってきた。当研究グループは、数百株の植物乳酸菌を既に保有しており、それらの保有菌株に対し、保健機能性をスクリーニングした結果として、*Lactobacillus paracasei* IJH-SONE68 の産生する EPS を経口投与すると、接触性皮膚炎誘発モデルマウスのアレルギー症状が改善されることを発見した (図 1) [2]。

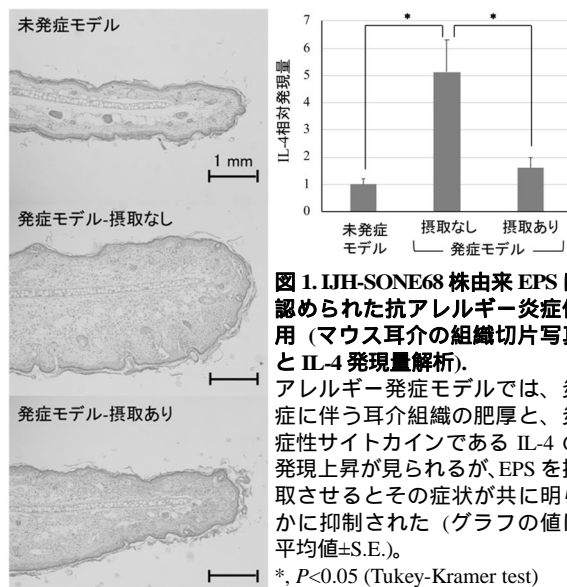


図 1. IJH-SONE68 株由来 EPS に認められた抗アレルギー炎症作用 (マウス耳介の組織切片写真と IL-4 発現量解析)。

アレルギー発症モデルでは、炎症に伴う耳介組織の肥厚と、炎症性サイトカインである IL-4 の発現上昇が見られるが、EPS を摂取させるとその症状が共に明らかに抑制された (グラフの値は平均値±S.E.)。

*, $P < 0.05$ (Tukey-Kramer test)

2. 研究の目的

特筆すべきことに、本 EPS は肥満をも改善することを、高脂肪食を摂取させた肥満モデルマウスにおける実験で明らかにした (図 2)。また、本 EPS は *N*-アセチルグルコサミンが α -1,6-結合によって連結された構造を持つが、この構造は原核生物では初めての発見である [3]。

上述したように、IJH-SONE68 株由来の EPS が抗アレルギー炎症作用と抗肥満作用の両者において有効性を示したことから、本 EPS が広く炎症を制御できると考えられた。そこで本研究では、本 EPS のどのような化学構造の特徴がこれらの作用にとって重要なのか、そしてどのような作用機序でこれらの生物活性を示しているのかについて、IJH-SONE68 株における EPS 産生とその生物活性に関するミュータントの構築を通して、解析することを考えた。

本来、感染症時の免疫反応は細菌感染が収まるとともに最終的には収束していくが、過剰な免疫応答に伴って産生される内因性リガンドから誘導される炎症性サイトカインが引き金となって、自己免疫疾患や慢性的炎症を引き起こす [4]。近年、慢性的な炎症が生活習慣病、動脈硬化性疾患、がん、自己免疫疾患、そして神経変性炎症などの種々の疾患の重症化に深く関わっていることもわかってきた [5]。すなわち、この慢性炎症状態を改善することができれば、種々の疾患に対する、より効果的かつ根本的な予防・治療法に結びつくと考えられる。

3. 研究の方法

(1) IJH-SONE68 株におけるミュータントの取得

変異処理剤として DNA アルキル化剤の一種である 1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン (MNNG) を選択した。一晚種培養した IJH-SONE68 株培養液を 1% (w/v) となるよう、終濃度 0.5 mg/mL の MNNG を含む MRS 液体培地に播種し、28℃ で 6 時間静置培養した。培養液を適宜希釈して MRS 寒天培地に塗布し、28℃ で 60 時間嫌気培養することで形成された各コロニーを IJH-SONE68 株由来変異株とした。

(2) EPS の精製

EPS の精製は、過去の報告に従って実施した [6]。具体的には、まず、粗精製サンプルを調製する場合は、液体培地で培養した各培養液を 100℃ で 30 分の熱処理にかけ、冷却した後に終濃度 4% (v/v) となるよう 100% (w/v) トリクロロ酢酸を加えて攪拌し、4℃ で十分に冷却した。遠心によって得られた上清に等量のアセトンを加え、よく混和して 4℃ で一晚静置した。遠心によって得られた沈殿を適量の 70% (v/v) エタノールで洗浄し、デシケーターで乾固させたものを粗精製サンプルとした。

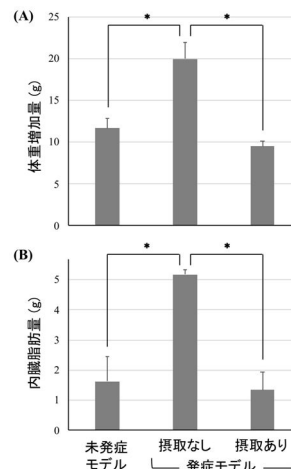


図 2. IJH-SONE68 株由来サンプルの摂取による肥満モデルマウスの症状改善効果。

サンプル摂取により、(A) 一定期間の肥満誘導前後における体重増加量や (B) 内臓脂肪の蓄積が有意に改善される (平均値±S.E.)。

*, $P < 0.05$ (Tukey-Kramer test)

精製サンプルを調製の際は、粗精製サンプルを培養液の 1/50~1/100 量の Tris-HCl buffer (pH 8.0) に溶解し、DNase/RNase 処理 (それぞれ 10 µg/mL, 37 °C, 8 時間) およびプロテイナーゼ K 処理 (20 µg/mL, 37 °C, 16 時間) を行った後、TCA 沈殿によってタンパク質を除去した。回収した上清に対して 3 倍量のエタノールを加えて EPS を沈殿させ、遠心によって回収した。沈殿物を 70% (v/v) エタノールで洗浄後、デシケーターで乾固させたものを精製 EPS サンプルとした。

(3) ヒアルロニダーゼ阻害活性を指標とした変異株の *in vitro* スクリーニング

各変異株から得られた粗精製 EPS を滅菌蒸留水に溶解し、スクリーニング用のサンプルとした。ヒアルロニダーゼ阻害活性は、過去の報告に従って実施した [6]。具体的には、10 µL の EPS 水溶液を 5 µL のヒアルロニダーゼ酵素溶液 (4 mg/mL) と混和し、37°C で 20 分静置した。そこに 10 µL の Compound 48/80 溶液 (0.5 mg/mL) を加えて混和し、再び 37°C で 20 分静置した。その後、25 µL のヒアルロニダーゼ溶液 (0.8 mg/mL) を加えて 37°C で 40 分反応させ、10 µL の 400 mM NaOH 水溶液を添加することで反応を停止した。続いて 10 µL の 100 mM ホウ酸カリウム buffer (pH 10.0) を加えて混和し、100°C で 3 分反応させた。氷上で急冷させた後、4 倍量の *p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド溶液と混和し、37 °C で呈色反応させた。EPS 濃度を変えて反応させた各サンプルの 585 nm における吸光度から、ヒアルロニダーゼの活性を 50% 阻害する濃度を求め、IC₅₀ 値とした。

(4) 変異株における EPS 生合成遺伝子クラスターの塩基配列の決定

M411 株の EPS 生合成遺伝子クラスターの塩基配列を決定するにあたっては、M411 株の全ゲノム解析を行うこととし、その配列決定は株式会社マクロジェンの受託サービスを利用することとした。具体的には、過去の報告 [3] に従って調製した M411 株のゲノム DNA を解析サンプルとして、PacBio Sequel II system により実施した。生データの *de novo* アセンブリは Flye アセンブラ [7] によって、アノテーションは DDBJ (DNA Data Bank of Japan) の提供する DFAST (DDBJ Fast Annotation and Submission Tool) プログラム [8] によって、それぞれ行った。

(5) 接触性皮膚炎モデルマウスにおける有効性の評価

M411 株由来 EPS の抗炎症作用を検証するにあたり、以前実施した接触性皮膚炎モデルマウスにおける評価系 [2] によって実験を行った。この時、親株である *L. paracasei* IJH-SONE68 由来 EPS を同様に精製して実験に供した。具体的には、BALB/cA Slc 雄性マウス (7 週齢) をマウス基礎飼料 (MF、オリエンタル酵母) で 1 週間予備飼育した後、A 群: 炎症惹起なし + 精製水投与 = 未発症モデル群 (陰性対照群)、B 群: 炎症惹起 + 精製水投与 = 未治療コントロール群 (陽性対照群)、C 群: 炎症惹起 + IJH-SONE68 株由来 EPS 投与、および D 群: 炎症惹起 + M411 変異株由来 EPS 投与、の計 4 群 (n=5) に分けて実験を開始した。

ピクリルクロライドによる抗原免疫の前に、各群のマウスには予め各サンプルを 1 週間経口投与する期間を設けた。その際の EPS 濃度は 2 mg/mL とし、サンプル投与量は 1 匹あたり 100 µL/日、また投与間隔は 1-2 日おきで、計 3 回/週とした。サンプル投与開始から 7 日後に、ピクリルクロライド溶液で NC 群を除くマウスを全て免疫 (四肢、背部、および胸部に塗布) し、一週間サンプル投与を継続しながら抗原情報を記憶させた。サンプル投与最終日に、各マウス右耳の耳介厚を測定し、続いてピクリルクロライドを塗布することでアレルギー反応を惹起させた。24 時間後、再び耳介厚を測定し、耳介厚の増加を指標として、各サンプルの抗アレルギー効果を比較した。また、測定後に解剖し、回収した血液より調製した血清中の IgE 濃度を ELISA 法によって測定した。

(6) 高脂肪食誘導肥満モデルマウスにおける有効性の評価

以前実施した高脂肪食誘導肥満モデルマウスにおける評価系 [9] によって実験を行った。具体的には、C57BL/6 Slc 雄性マウス (7 週齢) をマウス基礎飼料 (MF、オリエンタル酵母) で 1 週間予備飼育した後、A 群: 肥満誘導なし + 精製水投与 = 非肥満コントロール群 (陰性対照群)、B 群: 高脂肪食摂取 + 精製水投与 = 未治療コントロール群 (陽性対照群)、C 群: 高脂肪食摂取 + IJH-SONE68 株由来 EPS 投与、および D 群: 高脂肪食摂取 + M411 変異株由来 EPS 投与、の計 4 群 (n=4) に分けて実験を開始した。なお、摂取させる高脂肪食は Research Diet 社の D12492 (ペレット型) で、自由摂取とした。

7 週間の高脂肪食摂取によって肥満を誘導した後、それから 8 週間、各群のマウスに前項と同じ条件で EPS 溶液を経口投与し続けた。1 週間毎に体重を測定すると共に、飼育期間終了後に解剖して肝臓および内臓脂肪重量を測定した。また、同時に血液を回収し、各マウスの血清中、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、LDH、コリンエステラーゼ、総コレステロール、および中性脂肪量について、オリエンタル酵母工業の受託サービスを利用して測定した。更に、回収した肝臓から Folch 法 [10] により脂質を抽出し、肝臓中の中性脂肪量およびコレステロール量について、それぞれの測定用キット (富士フィルム和光純薬、E-テストワコーシリーズ) により測定した。

4. 研究の成果

(1) IJH-SONE68 株由来変異導入株 M411 変異株の *in vitro* における活性

MNNG 処理によって得られた IJH-SONE68 株のミュータントのうち、384 クローンを対象と

し、その培養液上清に含まれる EPS のヒアルロニダーゼ阻害活性を指標とすることで、活性が上昇した EPS およびその産生に必要な生合成遺伝子クラスター上の変異を突き止めようと試みた。一定量の培養液上清から精製した EPS における阻害活性を単純に比較した一次スクリーニングの結果、親株よりも活性が上昇したクローンのうち、上位 18 株を選別して二次スクリーニングを実施した (表 1)。阻害活性を IC₅₀ 値で比較した結果として、親株である IJH-SONE68 株よりも 2 倍以上活性が上昇したクローンが 7 株取得でき、その中でも最も活性の上昇 (約 4 倍) した M411 変異体を以降の実験に用いることとした。

表 1. 各変異体のヒアルロニダーゼ阻害活性における IC₅₀ 値。

変異体No.	IC ₅₀ (ng/μL)	変異体No.	IC ₅₀ (ng/μL)
106	21.9	213	32.2
109	29.9	217	23.7
177	41.5	308	23.7
185	207.6	310	21.0
193	26.3	328	29.8
196	46.6	404	23.1
202	23.7	411	12.5
204	64.0	422	72.3
212	50.8	470	47.1
IJH-SONE68 (親株)	47.6		

(2) EPS 生合成遺伝子クラスター中に生じた変異

M411 変異体の産生する EPS に活性上昇をもたらした変異について調査すべく、本変異体における EPS 生合成遺伝子クラスターの塩基配列を確認することとした。この際、既に全ゲノム解析を明らかにしている親株である IJH-SONE68 株をリファレンス配列とし、次世代シーケンサー (PacBio Sequel II) によって M411 変異体の全ゲノム配列を決定した。

これまでの研究報告 [3] において、IJH-SONE68 株における EPS 生合成遺伝子クラスターとして、*pce1* (23 kb) および *pce2* (29 kb) と名付けた 2 つのクラスターが機能していると推測している。M411 株におけるこの 2 つのクラスター部分の配列を IJH-SONE68 株と比較した結果、*pce1* クラスター中に存在する *pce1C* 遺伝子に一塩基置換が生じていることが確認された (58C>T)。この変異は CTC コドンを TTC に変えるもので、Pce1C タンパク質においては L20F の変異を生じさせるものであった (図 3)。Pce1C タンパク質は EPS 生合成時に糖鎖を伸張させる働きを担う膜タンパク質群のひとつであると推測されているが、その立体構造や触媒活性については不明な点が多い。この変異がどのような変化をもたらすのかについては、今後も継続して研究に取り組む予定である。

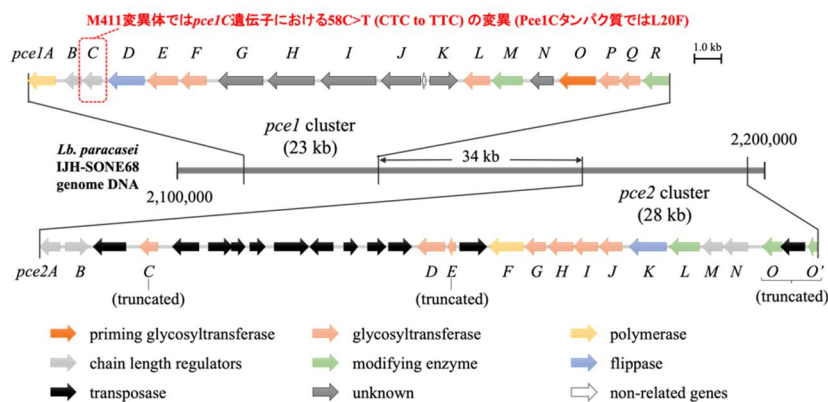


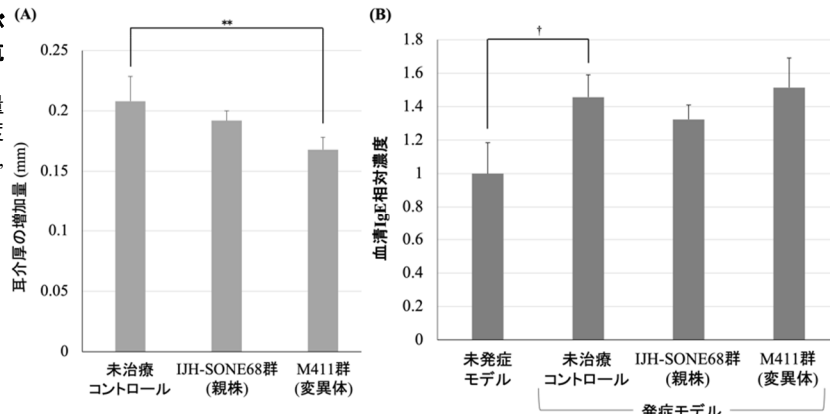
図 3. IJH-SONE68 株の 2 つの EPS 生合成遺伝子クラスターと M411 変異体での変異箇所。各遺伝子の推定される機能を色分けで示す。

(3) IJH-SONE68 株と M411 変異株のモデル動物における有効性の違い

M411 変異体と IJH-SONE68 株の産生する EPS の生物活性について、接触性皮膚炎モデルマウスおよび高脂肪食肥満モデルマウスを用いて比較を行った。その結果、血中 IgE レベルの目立った低下は確認されなかったものの、M411 変異株由来 EPS は親株のものよりも高い抗アレルギー活性、ここでは接触性皮膚炎誘発による耳介厚の肥厚化症状に対する抑制活性をもつ事が確認された (図 4)。

図 4. IJH-SONE68 株および M411 変異体由来各 EPS の抗アレルギー活性。

各群における耳介厚増加量 (A) および血清中 IgE 濃度 (未発症群に対する相対濃度, B) を示す (平均値±S.E.)。†, P<0.1 **, P<0.01. (Tukey-Kramer test)



また、肥満モデルマウスにおいては、体重や内臓脂肪量に対する改善効果は認められなかったものの、肝機能数値、特に ALT において親株のものよりも優れた改善効果を示すことが確認された。この時、肝臓中の中性脂肪量についても改善がみられ、非アルコール性脂肪肝と関連する ALT 値の低下とよく合致していた (図 5)。

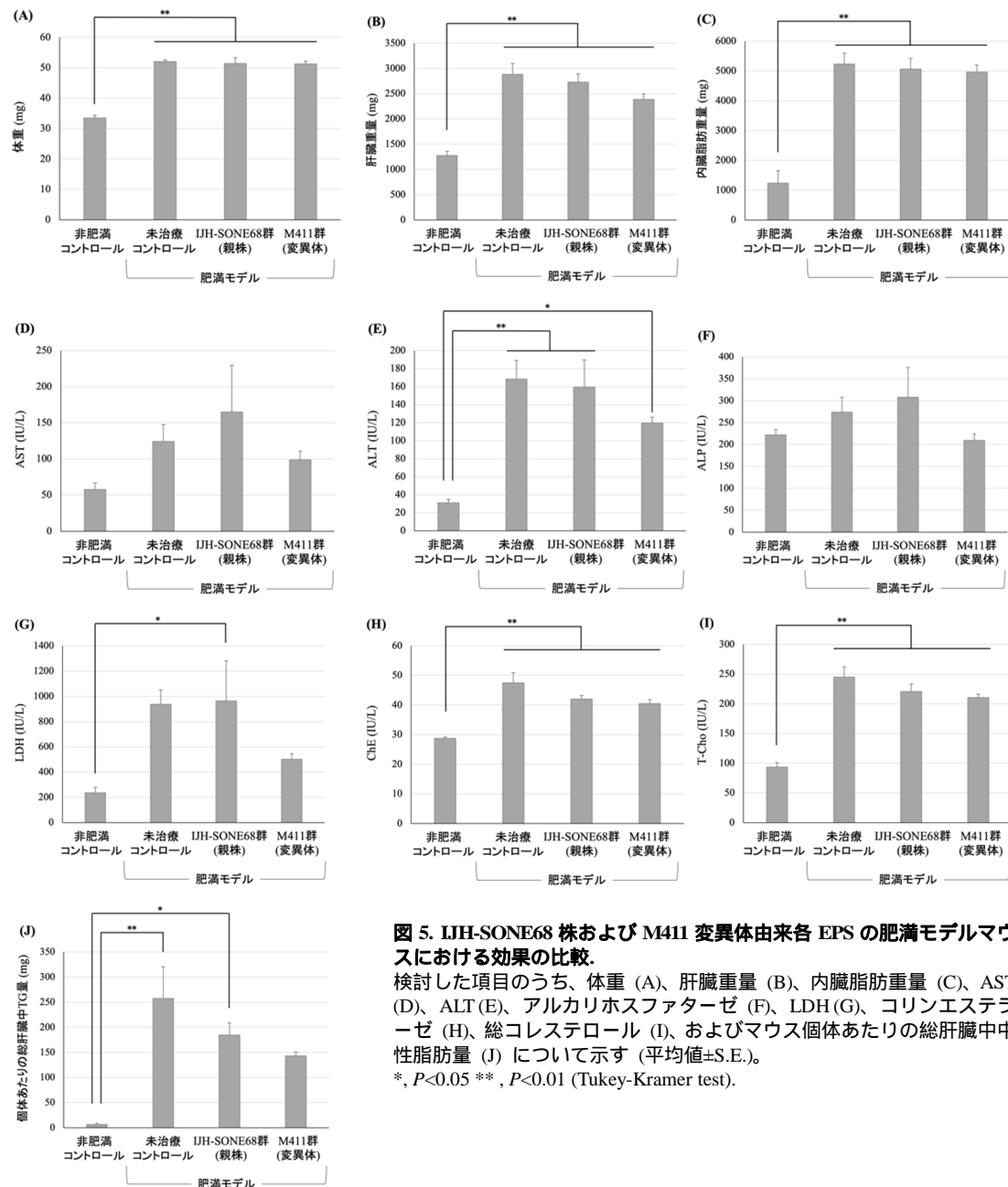


図 5. IJH-SONE68 株および M411 変異体由来各 EPS の肥満モデルマウスにおける効果の比較。

検討した項目のうち、体重 (A)、肝臓重量 (B)、内臓脂肪重量 (C)、AST (D)、ALT (E)、アルカリホスファターゼ (F)、LDH (G)、コリンエステラーゼ (H)、総コレステロール (I)、およびマウス個体あたりの総肝臓中性脂肪量 (J) について示す (平均値±S.E.)。

*, $P < 0.05$ ** , $P < 0.01$ (Tukey-Kramer test).

(4) 総括

本研究の実施期間中、別途並行して実施していた IJH-SONE68 株由来 EPS の生物活性に関する 2 つの臨床研究 (抗アレルギーおよび抗肥満効果) の結果から、本 EPS を含む発酵液の摂取によって AST および ALT の数値が減少すること、そしてそれぞれ肝炎症状の良化および増悪と相関を示す、糞便中の *Anaerostipes* 属および *Veillonella dispar* の存在比率が、共に症状改善の方向に変化することが合わせて確認された [11, 12]。特にこれら 2 種類の細菌群は指定難病でもある原発性胆汁性胆管炎や原発性硬化性胆管炎の患者腸内細菌叢でも症状と相関関係が報告されていることから [13–16]、IJH-SONE68 株の作用機構のひとつとして、炎症の原因となる腸内細菌を負に制御する働きが挙げられるのではないかと考えられた。すなわち、IJH-SONE68 株に認められてきた抗アレルギー・抗炎症作用は、潜在的な広義の抗炎症効果によってもたらされている可能性を考えた。この抗炎症効果を高める表現型を示した M411 変異体に関して、より優れた機能製分子の創出に結びつけられるよう、今後も研究を継続する予定である。

<引用文献>

Br. J. Nutr., **104**, 998–1006 (2010).
J. Biochem., **164**, 122–128 (2018).
 日老医誌, **54**, 105–113 (2017).
Nat. Biotechnol., **37**, 540–546 (2019).
PLoS ONE, **7**, e30696 (2012).
Nutrients, **13**, 4022 (2021).
Eur. J. Clin. Investig., **52**, e13714 (2022).
BMC Gastroenterol., **13**, 175 (2013).

Molecules, **24**, 2970 (2019).
 日薬理誌, **144**, 167–171 (2014).
Biol. Pharm. Bull., **40**, 621–629 (2017).
Bioinformatics, **34**, 1037–1039 (2018).
J. Biol. Chem., **226**, 497–509 (1957).
Nutrients, **14**, 4492 (2022).
Fukushima J. Med. Sci., **65**, 71–75 (2019).
Gut, **69**, 665–672 (2022).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 野田 正文、杉山 政則	4. 巻 99
2. 論文標題 炎症性疾患を改善するための医薬品開発をめざして	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 生物工学会誌	6. 最初と最後の頁 587 ~ 591
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.34565/seibutsukogaku.99.11_587	査読の有無 無
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 Noda Masafumi, Danshiitsoodol Narandalai, Kanno Keishi, Uchida Tomoyuki, Sugiyama Masanori	4. 巻 9
2. 論文標題 The Exopolysaccharide Produced by Lactobacillus paracasei IJH-SONE68 Prevents and Ameliorates Inflammatory Responses in DSS-Induced Ulcerative Colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microorganisms	6. 最初と最後の頁 2243 ~ 2243
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/microorganisms9112243	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 Noda Masafumi, Kanno Keishi, Danshiitsoodol Narandalai, Higashikawa Fumiko, Sugiyama Masanori	4. 巻 13
2. 論文標題 Plant-Derived Lactobacillus paracasei IJH-SONE68 Improves Chronic Allergy Status: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 4022 ~ 4022
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu13114022	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 Danshiitsoodol Narandalai, Noda Masafumi, Kanno Keishi, Uchida Tomoyuki, Sugiyama Masanori	4. 巻 14
2. 論文標題 Plant-Derived Lactobacillus paracasei IJH-SONE68 Improves the Gut Microbiota Associated with Hepatic Disorders: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinical Trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 4492 ~ 4492
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu14214492	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野田正文, 菅野啓司, Narandalai Danshiitsoodol, 東川史子, 杉山政則
2. 発表標題 植物乳酸菌 IJH-SONE68株の摂取が通年性アレルギーに及ぼす影響の評価 - 二重盲検法によるランダム化並行群間比較試験 -
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野田正文, Narandalai Danshiitsoodol, 菅野啓司, 内田智之, 杉山政則
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎の予防・改善に有効な植物乳酸菌 IJH-SONE68株の産生する細胞外多糖体の作用機序
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 野田正文, Narandalai Danshiitsoodol, 菅野啓司, 杉山政則
2. 発表標題 植物乳酸菌 IJH-SONE68株による発酵液粉末の摂取による通年性アレルギーおよび肝機能改善効果 - 二重盲検法によるランダム化並行群間比較試験 -
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野田正文, 菅野啓司, Narandalai Danshiitsoodol, 杉山政則
2. 発表標題 抗炎症作用をもつ植物乳酸菌 IJH-SONE68発酵液粉末の摂取による通年性アレルギーおよび過体重改善効果の検証
3. 学会等名 日本乳酸菌学会2022年度大会
4. 発表年 2022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
研究 分担者	杉山 政則 (Sugiyama Masanori) (30106801)	広島大学・医系科学研究科(薬)・共同研究講座教授 (15401)	
研究 分担者	杉本 幸子 (Sugimoto Sachiko) (60549012)	広島大学・医系科学研究科(薬)・准教授 (15401)	

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
---------	---------