

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 29 日現在

機関番号：13301
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21390174
 研究課題名（和文）薬物誘導性肝障害におけるマイクロ RNA の役割とバイオマーカーとしての評価検討
 研究課題名（英文）MicroRNAs as biomarkers for drug-induced liver injury
 研究代表者
 横井 毅（YOKOI Tsuyoshi）
 金沢大学・薬学系・教授
 研究者番号：70135226

研究成果の概要（和文）：医薬品開発において、候補化合物が開発中止になる主な理由の一つは、非臨床および臨床における薬物誘導性の毒性の発現にある。特に開発段階での薬物誘導性肝障害発症の問題が多く発生している。市販後に極めて低い確率であるが、重篤な肝障害で販売ができなくなる事例が多く、製薬企業や患者のみならず社会にとっても不利益となっている。臨床で肝障害の報告があるが、代替薬が無いために使用され続けているハロタン、ジクロキサシリンやフルクロキサシンによる肝障害動物モデルを確立した。miRNA は、極めて多くの標的タンパク質を有するために、生体の恒常性の維持に欠くべからざるものであると同時に、miRNA の変動は生体にとって影響を及ぼすであろうことが多くの研究から推察される。本件研究では、肝障害モデル動物の作製および血漿中 miRNA の網羅的発現変動解析を行い、末梢血 miRNA のバイオマーカーとしての有用性を明らかにした。

研究成果の概要（英文）： Because of the significant adverse drug reactions associated with hepatotoxicity, several drugs have been removed from the pharmaceutical market. In most cases, the mechanisms of the hepatotoxicity are unknown and predictive experimental animal models are lacking. Thus, experimental animal models of drug-induced liver injury will enable to perform comprehensive analyses for predictive toxicity studies. The miRNA research in the metabolism of xenobiotics and endobiotics and in toxicology has only recently been established. We performed studies with the following titles, (1) Establishment of halothane-induced liver injury in mice and involvement of miRNA on early onset of liver injury. (2) Involvement of immune-related factors and miRNA in the mouse model of diclofenac-induced liver injury. (3) Establishment of the mouse model of flucloxacillin-induced liver injury. (4) Plasma microRNA profiles in rat models of hepatocellular injury, cholestasis, and steatosis. (5) Peroxisome proliferator-activator receptor α is regulated by miR-21 and miR-27b in human liver.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
2010 年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2011 年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野：薬物代謝学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：薬物誘導性肝障害、マイクロ RNA、チトクロム P450、転写因子

1. 研究開始当初の背景

医薬品開発において、候補化合物が開発中止になる主な理由は、非臨床および臨床における薬物誘導性の毒性の発現にある。特にヒトに

初めて投与される開発段階および、市販後に極めて低い確率であるが、重篤な肝障害で販売ができなくなる事例が多く、製薬企業のみならず患者にとっても大きな不利

益となっている。臨床で肝障害の報告があるが、代替薬が無いために使用され続けている臨床薬に注目して、薬物誘導性の肝障害のモデル動物を確立する必要があると考えた。一方、我々は2006年のCancer Researchに世界で初めてヒトチトクロムP450がmiRNAによって制御されることを報告し、その後も今日までmiRNAと薬物動態および毒性の研究分野で論文を継続的に発表し続けている。miRNAは、極めて多くの標的タンパク質を有するために、生体の恒常性の維持に欠くべからざるものであると同時に、miRNAの変動は生体にとって影響を及ぼすであろうことが多くの研究から推察される。こうした薬物誘導性肝障害とmiRNAというつながりが、重要であると考えた。また、2008年には、末梢血にmiRNAが安定的に存在し、非侵襲的なバイオマーカーとして一躍注目を集めることとなった。そこで、薬物誘導性の肝障害のバイオマーカーの候補の一つとして、末梢血miRNAも検討候補として考えた。

2. 研究の目的

(1) ハロタン誘導性肝障害の動物モデルの確立と初期発症に関与するmiRNAの検討 薬物誘導性肝障害は医薬品の開発が中止となる主要な原因であり、多くの医薬品が肝障害に関連すると言われている。しかしアセトアミノフェンの過剰投与による肝障害のように古くから研究がなされているものを除き、そのメカニズムは断片的にしか明らかにされていない。免疫担当細胞であるT細胞の機能の違いが様々な疾患の発症に関連していると考えられるが、薬物誘導性肝障害の種差や系統差については、一部の薬物についてのみ研究がなされているに過ぎない。本研究では、ハロタンによる肝障害モデル動物を確立すること最初の目的として、確立したマウスの肝組織像の評価および炎症や免疫に関連した遺伝子の発現変動について検討した。通常の肝障害のマーカーであるALTおよびASTの上昇に先立って変動するmiRNAに注目をして、肝障害の初期発症原因がmiRNAに起因しているという仮説の基に検討を行った。

(2) ジクロフェナク誘導性肝障害の動物モデルの確立と免疫学的因子の関与 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) であるジクロフェナク (DIC) は解熱鎮痛薬として臨床で頻用されているが、稀に重篤な肝障害を惹起することが知られている。DIC誘導性肝障害には、臨床報告から免疫学的因子の関与が疑われているが、発症機序は不明である。本研究では、DIC誘導性肝障害の動物モデルを確立するとともに、発症に関与する免疫学的因子およびmiRNAの関与につ

いて肝臓および血清を用いた検討によって、その発症機序を明らかにすることを目的とした。

(3) フクロキサシリン誘導性肝障害の動物モデルの確立と発症に関与する因子の検討 抗菌薬フルクロキサシリンを服用した患者においてまれに重篤な肝障害を発症することがあり、重篤化した患者の中には死亡例や肝移植例も報告されている。フルクロキサシリンにより肝障害を発症した患者の中には発熱、好酸球増多、免疫細胞の浸潤といったアレルギー様の症状を伴うことより、免疫反応の関与が示唆されている。フルクロキサシリン誘導性肝障害を実験動物で再現した例はなく、また免疫学的因子に着目してメカニズムを研究した報告もない。そこで、本研究はフルクロキサシリン誘導性肝障害をマウスで再現し、その発症メカニズムを解明することを第一の目的とした。さらに、発症の初期に関わる様々な因子の解析を行い、発症を予測できるバイオマーカーの探索を第二の目的とした。

(4) 肝障害モデルラットの作製および血漿中miRNAの網羅的発現変動解析 医薬品の服用が原因となる急性肝障害は肝細胞障害型、胆汁うっ滞型および混合型に分類される。一方、慢性肝障害は肝炎または脂肪肝や脂肪性肝炎から肝線維症、肝硬変および肝癌と重症化する。肝障害の診断には、肝細胞障害型ではALTおよびASTの上昇が、胆汁うっ滞型ではALPおよびT-Bilの上昇が認められる。これらの血中マーカーでは肝障害の部位や病型の特を行うことは不可能である。血中マーカーで原因や病型が特定されない場合、肝生検が行われるなど患者への負担が大きい。そのため、様々な肝障害を分類できる低侵襲性の血中マーカーの開発が急務である。本章では血中miRNAの発現が肝障害の病型ごとに異なる変動を示すか明らかにすることを目的として、薬物投与、外科的手術または特殊飼料の給餌を行い急性または慢性肝障害モデルラットを作製した。

(5) Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α)の発現制御に関与するmiRNA PPAR α はステロイドホルモン受容体スーパーファミリーに属しているリガンド依存的な転写因子である。PPAR α は主に肝臓に発現しており、その他にも腎臓、心臓、筋肉などにも発現が

認められる。内因性リガンドとして脂肪酸やエイコサノイド、また外因性リガンドとしてフェノフィブラートやベザフィブラートといったフィブラート系薬剤が結合すると retinoid X receptor (RXR) とヘテロダイマーを形成する。PPAR α は脂質代謝や異物代謝において中心的に働く遺伝子を制御する役割を担っている。

MicroRNA (miRNA) は薬物代謝酵素およびその発現を制御する転写因子の発現調節にも関与しており、薬物動態においても重要な因子であると考えられる。肝臓における常在的な PPAR α の発現と miRNA の関係については不明であるため、本研究では、肝臓での PPAR α の発現調節メカニズムとして miRNA の関与の可能性を検討した。コンピューター解析により PPAR α の 3' -UTR に相補的な miRNA を探索した結果、肝臓において発現が比較的高い miR-21、miR-22、miR-24、miR-27b、miR-181a、let-7a について、ヒト肝臓での PPAR α の発現調節に関わる可能性を検討した。

3. 研究の方法

動物実験は、全て金沢大学動物実験指針に従って実施し、各研究において承認（課題承認番号 30115 号および 40116 号）を得た後行った。細胞培養、real-time RT-PCR、ELISA 等は常法に従って行った。

4. 研究成果

(1) ハロタン誘導性肝障害の動物モデルの確立と初期発症に関与する miRNA の検討 ハロタンに対し高い感受性を示す BALB/c マウスにおいて肝組織の障害、好中球の浸潤、Th1 と Th2 のバランスの変化および MIP-2 の発現の顕著な誘導が認められた。さらに、PGE₁ の投与によって肝障害の軽減、好中球の浸潤の抑制、変動していた Th1 と Th2 のバランスの回復および MIP-2 の誘導の抑制が認められた。次に、抗 IL-17 抗体による IL-17 の中和は MIP-2 の発現を抑制し、肝障害を軽減することが明らかとなった。よって、ハロタン誘導性肝障害の発症には Th1 と Th2 のバランスの変動および IL-17 を介した MIP-2 の誘導による好中球の肝臓への浸潤が関与しており、これらの変動は PGE₁ の投与によって抑制されることを明らかにした。さらに、miRNA の関与の検討においては、ハロタンによる ALT 等を指標にした肝障害は、投与後 24 時間が発症の peak であるが、全く肝障害の徴候が無い投与 1 時間後に既に免疫関連の因子をターゲットとする miRNA が変動していることを見いだした。miRNA アレイによる解析の結果から、5 種類についてターゲット蛋白の機能に及ぼす影響を評価した。特にリン酸化によって機能が

調節されるターゲット蛋白が多く認められた。今後、in vivo においてこれらの miRNA の変動が肝障害を調節していることの検証を行う予定である。

(2) ジクロフェナク (DIF) 誘導性肝障害の動物モデルの確立と免疫学的因子の関与 DIC 投与により血漿中 ALT 値および AST 値の上昇が認められ、薬物投与 24 時間に最も高値を示した。また、肝細胞壊死および肝組織への好中球の浸潤が認められた。肝臓中における免疫学的因子の mRNA 発現変動を解析した結果、様々な炎症性サイトカインおよびケモカインの発現上昇が認められた。さらに、IL-17 のタンパク質量の増加が認められた。以上より、DIC 誘導性肝障害において様々な免疫学的因子が発現変動すること、その中でも IL-17 を初めとする Th17 因子の関与が示唆された。さらに、肝障害発症の極めて初期に変動する因子 (miRNA および転写因子類) を解析中である。

(3) フクロキサシリン誘導性肝障害の動物モデルの確立と発症に関与する因子の検討 これまでフルクロキサシリンの毒性を明らかにした例はほとんどなく、動物モデルも存在しなかったため詳細な検討はなされてこなかった。本検討はフルクロキサシリン誘導性肝障害モデルマウスを確立し、肝障害発症に TLR4 リガンドが関与している可能性があること、IL-17 が増悪因子であることを初めて報告した。また、TLR4 活性化によりサイトカインおよびケモカインが産生された可能性が示された。免疫細胞の遊走に関与する CXCL1 および MIP-2 の mRNA が顕著に上昇したことから、肝障害に免疫細胞の浸潤が関与する可能性が示され、検討の結果 IL-17 が関与している可能性が考えられた。

(4) 肝障害モデルラットの作製および血漿中 miRNA の網羅的発現変動解析 本検討により、肝細胞障害型のモデルにおいて多くの miRNA の発現上昇が認められた。本検討において、肝細胞障害により特異的に発現上昇する miRNA として miR-374、miR-28*、miR-122 など 67 種類の miRNAs を同定した。これらの miRNAs は肝細胞障害のバイオマーカーとなり得ると考えられる。また、APAP (high) 群と MP 群との比較から、中心静脈周辺域または門脈域の障害時にそ

それぞれ特異的に変動すると考えられる血中 miRNA が見出された。従って、これらの血中 miRNAs を測定することにより、肝臓の障害部位を特定できる可能性が示唆された。胆汁うっ滞型肝障害モデルにおいては、階層的クラスタリング解析より、ANIT 群と BDL 群で miRNA の発現プロファイルが大きく異なることが明らかとなった。胆汁うっ滞で特異的に発現低下する miRNA として、miR-190 と miR-743b を同定した。これらは胆汁うっ滞のバイオマーカーとなり得ると考えられる。慢性肝障害においては、発現変動する miRNAs が急性肝障害に比べ少ないことが明らかになった。特に HFD の給餌によっては肝細胞に損傷が認められないことから、血中 miRNA の発現変動は肝細胞内で miRNA が発現変動し、それが血中 miRNA の変化となって現れた可能性がある。肝脂肪化で特異的に発現低下する miRNA として、miR-449c、miR-410 および miR-10b* を同定した。これらは肝脂肪化のバイオマーカーとなり得ると考えられる。

経時的解析により、血中 miR-122 は ALT より鋭敏に肝障害に反応することが示された。加えて、発現変動の程度が大きかったことから、高感度に肝障害を検出できるバイオマーカーとなることが明らかになった。

(5) Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) の発現制御に關与する miRNA PPAR α に結合する可能性が in silico で予測された複数の miRNA のうち、肝臓で高く発現している miR-21、miR-22、miR-24、miR-27b、miR-181a、let-7a について、pre-miR-21 および pre-miR-27b の導入により、ヒト肝癌由来 HuH7 および HepG2 細胞において PPAR α タンパク質発現量が低下することを見出した。その際、PPAR α mRNA 発現量は変化しなかったことから、miR-21 および miR-27b は PPAR α を翻訳抑制により制御することが示された。さらに pre-miR-21 および pre-miR-27b の導入により、PPAR α の下流遺伝子である ACS mRNA の常在的発現量の減少およびリガンドによる ACS mRNA の誘導の消失が認められた。24 検体のヒト個人肝における PPAR α mRNA とタンパク質発現量との間には正の相関関係が認められず、転写後調節の関与が示唆された。また miR-21 発現量と PPAR α タンパク質発現量および PPAR α 翻訳効率との間に有意な逆相関が認められた。一方で、miR-27b 発現量と PPAR α タンパク質発現量および PPAR α 翻訳効率との間には有意な逆相関が認められなかった。従って、ヒト肝臓における PPAR α の発現制御に対し、miR-27b の寄与は相関解析からは検出できず miR-21 の寄与が大きい可能性が示唆された。しかし、miR-27b 過剰発現により PPAR

α タンパク質発現量が減少しただけでなく、内因性の miR-27b のノックダウンによって PPAR α タンパク質発現量が増加したことから、miR-27b もヒト肝臓中における PPAR α の常在的な発現に寄与していると考えられる。本研究により、ヒト肝臓における常在的な PPAR α 発現調節機構に対して、miRNA による翻訳抑制機構を新たに提唱することが出来た。miR-21 および miR-27b による PPAR α の発現制御は、ヒト肝における脂質代謝や異物代謝を変動させる因子であると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (英文原著論文計 19 件)

- (1) Yasuyuki Toyoda, Shinya Endo, Koichi Tsuneyama, Taishi Miyashita, Azusa Yano, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Mechanism of exacerbative effect of progesterone on drug-induced liver injury. **Toxicol. Sci.**, **126: 16-27 (2012)**. 査読有, DOI:10.1093/toxsci/kfr326
- (2) Yu Yamaura, Miki Nakajima, Shingo Takagi, Tatsuki Fukami, Koichi Tsuneyama, and Tsuyoshi Yokoi. Plasma microRNA profiles in rat models of hepatocellular injury, cholestasis, and steatosis. **PLoS ONE**, **7: e30250 (2012)**. 査読有, DOI: 10.1371/journal.pone.0030250
- (3) Tsuyoshi Yokoi and Miki Nakajima. Toxicological implications of modulation of gene expression by microRNAs. **Toxicol. Sci.**, **123: 1-14 (2011)**. 査読有, DOI:10.1093/toxsci/kfr168
- (4) Miki Nakajima and Tsuyoshi Yokoi. MicroRNAs from biology to future pharmacotherapy: regulation of cytochrome P450s and nuclear receptors. **Pharmacol. Ther.**, **131:330-337 (2011)**. 査読有, DOI:10.1016/j.pharmthera.2011.04.009
- (5) Katsuhiko Kida, Miki Nakajima, Takuya Mohri, Yuki Oda, Shingo Takagi, Tatsuki Fukami, and Tsuyoshi Yokoi. PPAR α is regulated by miR-21 and miR-27b in human liver. **Pharm. Res.**, **28: 2467-2476 (2011)**. 査読有, DOI:

10.1007/s11095-011-0473-y

- (6) Toshihisa Koga, Ryoichi Fujiwara, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Toxicological evaluation of acyl glucuronides of NSAIDs using HEK293 cells stably expressing human UGT and human hepatocytes. **Drug Metab. Dispos.**, **39: 54-60 (2011)**. 査読有, DOI: 10.1124/dmd.110.035600
- (7) Masanori Kobayashi, Satonori Higuchi, Katsuhiko Mizuno, Koichi Tsuneyama, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Interleukin-17 is involved in α -naphthylisothiocyanate-induced liver injury in mice. **Toxicology**, **275: 50-57 (2010)**. 査読有, DOI: 10.1016/j.tox.2010.05.011
- (8) Shingo Takagi, Miki Nakajima, Katsuhiko Kida, Yu Yamaura, Tatsuki Fukami, and Tsuyoshi Yokoi. MicroRNAs regulate human hepatocyte nuclear factor 4 α modulating the expression of metabolic enzymes and cellular cycle. **J. Biol. Chem.**, **285: 4415-4422 (2010)**. 査読有, DOI: 10.1074/jbc.M109.085431
- (9) Takuya Mohri, Miki Nakajima, Tatsuki Fukami, Masataka Takamiya, Yasuhiro Aoki, and Tsuyoshi Yokoi. Human CYP2E1 is regulated by miR-378. **Biochem. Pharmacol.**, **79: 1045-1052 (2010)**. 査読有, DOI: 10.1016/j.bcp.2009.11.015
- (10) Eisuke Kobayashi, Masanori Kobayashi, Koichi Tsuneyama, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Halothane-induced liver injury is mediated by interleukin-17 in mice. **Toxicol. Sci.**, **111: 302-310 (2009)**. 査読有, DOI: 10.1093/toxsci/kfp165
- (11) Sayaka Komagata, Miki Nakajima, Shingo Takagi, Takuya Mohri, Takao Taniya, and Tsuyoshi Yokoi. Human CYP24 catalyzing the inactivation of calcitriol is post-transcriptionally regulated by miR-125b. **Mol. Pharmacol.**, **76: 702-709 (2009)**. 査読有, DOI: 10.1124/mol.109.056986
- (12) Yukitaka Yoshikawa, Hiroko Hosomi, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Establishment of knockdown of superoxide dismutase 2 and expression of CYP3A4 cell system to evaluate drug-induced cytotoxicity. **Toxicol. In Vitro**, **23: 1179-1187 (2009)**. 査読有, DOI: 10.1016/j.tiv.2009.05.024
- (13) Takuya Mohri, Miki Nakajima, Shingo Takagi, Sayaka Komagata, and Tsuyoshi Yokoi. MicroRNA regulates human vitamin D receptor. **Int. J. Cancer**, **125: 1328-1333 (2009)**. 査読有, DOI: 10.1002/ijc.24459
- [学会発表] (計 36 件)
1. Katsuhiko Kida, Miki Nakajima, Takuya Mohri, Yuki Oda, Shingo Tagagi, Tatsuki Fukami, and Tsuyoshi Yokoi. Human PPAR α is regulated by miR-21. 9th International ISSX Meeting. 2010.9.4-8, Istanbul Conventin & Exhibition Center, Istanbul-Tukey
 2. Yukitaka Yoshikawa, Yasuyuki Toyoda, Satonori Higuchi, Tohru Tsuku, Koichi Tsuneyama, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Mechanism of hepatoprotective effect of tamoxifen against drug-induced liver injury. 9th International ISSX Meeting. 2010.9.4-8 Istanbul Conventin & Exhibition Center, Istanbul-Tukey
 3. Yukitaka Yoshikawa, Hiroko Hosomi, Mayu Morita, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Knockdown of superoxide dismutase 2 in BRL3 cell and rat to evaluate the drug-induced hepatotoxicity. SOT 48th Annual Meeting, 2009.3.15-29 Baltimore Convention Center, Baltimore, USA.
 4. Eisuke Kobayashi, Masanori Kobayashi, Tatsuki Fukami, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Involvement of interleukin-17 in drug-induced liver injury in mice. SOT 49th Annual Meeting, 2010.3.7-11 Hilton Salt Lake City Center Hotel, Salt Lake City-USA.
 5. Tsuyoshi Yokoi, Eisuke Kobayashi, Tatsuki Fukami, and Miki Nakajima. Halothane-induced liver injury is mediated by interleukin-17 in mice. 16th North American Regional ISSX Meeting, 2009.

10.18-22, Baltimore Marriott Waterfront,
Baltimore, USA.

6. Shingo Takagi, Miki Nakajima, Katsuhiko Kida, Tatsuki Fukami, and Tsuyoshi Yokoi. miR-24 regulates human HNF4a expression. 16th International Conference on Cytochrome P450, 2009.6-24-25, Bankoku Shinryokan, Nago, Japan.
7. Takuya Mohri, Miki Nakajima, Tatsuki Fukami, and Tsuyoshi Yokoi. MicroRNA regulates the expression of human CYP2E1. 16th International Conference on Cytochrome P450, 2009.6-24-25, Bankoku Shinryokan, Nago, Japan.
8. Katsuhiko Mizuno, Miki Katoh, Hirotohi Okumura, Nao Nakagawa, Miki Nakajima, and Tsuyoshi Yokoi. Metabolic activation of benzodiazepines by CYP3A4. 3rd Asia Pacific ISSX Meeting, 2009.5.10-12, The Imperial Queen's Park Hotel, Bangkok, Thailand.
9. Shingo Takagi, Miki Nakajima, Katsuhiko Kida, Tatsuki Fukami, and Tsuyoshi Yokoi. Human hepatocyte nuclear factor 4a is regulated by miR-24. 3rd Asia Pacific ISSX Meeting, 2009.5.10-12, The Imperial Queen's Park Hotel, Bangkok, Thailand.

〔図書〕（計 6 件）

- (1) 横井 毅. 薬物代謝に関与する酵素とその反応機構, 薬物代謝と毒性発現 「薬物代謝学 医療薬学・医薬品開発の基礎として 第3版」加藤隆一・山添 康・横井 毅編, 東京化学同人, p43-68, 182-192, 2010
- (2) Tsuyoshi Yokoi. Troglitazone. Adverse Drug Reactions. In Handbook of Experimental Pharmacology 196. Ed. J. Uetrecht, pp 419-435, Springer-Verlag, 2010.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：肝保護作用を有するタンパク質、肝障害予防・保護用化合物のスクリーニング方法
発明者：横井 毅、吉川幸孝
権利者：金沢大学
種類：特許
番号：特願 2010-065172
出願年月日：2010 年 3 月 19 日
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

研究室のホームページ

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~taisha/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横井 毅 (YOKOI TSUYOSHI)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号：70135226

(2) 研究分担者

深見 達基 (FUKAMI TATSUKI)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：00532300

(3) 連携研究者

該当なし