

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 25 年 6 月 20 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22300167

研究課題名（和文）

コラーゲン細線維の積層と細胞成長因子の固相化による人工組織の実用化に関する研究

研究課題名（英文）

Generating artificial parenchymal and hollow organs fabricated with collagen fibrils, various cells, and cytokines using a bioreactor that we have developed

研究代表者

安達 栄治郎 (ADACHI EIJIRO)

北里大学・大学院医療系研究科・教授

研究者番号：30110430

研究成果の概要（和文）：コラーゲン溶液から結合組織を再構成するリアクターと細胞成長因子を用いることにより様々な人工組織を作り上げることが出来る。この手法により3層からなる人工肝臓を作成することが出来た。実験動物に移植をすると人工肝臓には毛細血管が侵入しやすいことが明らかになった。同じ手法を円筒形の織布について適応するとその内面に結合組織と血管表皮細胞の2層を再構成することが出来た。肝臓などの実質臓器と血管などの管腔組織を再構成できることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：We present a novel approach to generate parenchymal organs, such as liver and hollow tissues, blood vessels, based on the use of cultured cells, atelo collagen I and cytokines. Dense connective tissues were generated simultaneously by accumulating collagen fibrils and fibroblasts on a sheet of polylactic acid mesh or artificial blood vessels of synthetic polymers simultaneously using a bioreactor system that we designed by ourselves. For artificial liver tissues, hepatic cells were introduced into the reactor following the perfusion of another medium containing atelo collagen I. In order to make artificial vessels, cultured endothelial cells were circulated the bioreactor.

Embedded hepatic cells can retain their specific functions, such as the albumin and the urea production. The two-layered artificial vessels were well-defined i.e. the layer of collagen fibrils and the endothelial layer. These results suggest that this novel approach can produce biological tissues mechanically solid for surgical operation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	8,100,000	2,430,000	10,530,000
2011年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2012年度	2,400,000	720,000	3,120,000
年度			
年度			
総計	13,300,000	3,990,000	17,290,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：細胞・組織工学、積層型高密度培養

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、これまでに支援を受けた基盤研究(C)及び(B)の成果である積層化組織

再構成技術を高密度培養法として特許取得している。本研究はコラーゲン細線維を集積できる高密度培養法とマトリックス・アンカ

一型細胞成長因子による長時間細胞活性化技術を組み合わせ、多機能型積層人工組織を実現するものである。

(1) 積層化人工組織

コラーゲンと線維芽細胞を混合して結合組織（コラーゲングルと呼ばれる）を再構成する方法は、今日でも組織工学の重要な手法として使われている。封じ込めた線維芽細胞の働きによりゲルは数日かけて約 1/10 サイズまで収縮する¹⁾。この収縮ゲル（Bell 型人工組織）上に表皮細胞を播種して人工皮膚を作製したり、コラーゲンと肝細胞を混合した人工肝臓を作製している。肝細胞を包埋したコラーゲングルではアルブミンの産生が維持できたり、培養甲状腺細胞を包埋すると甲状腺組織の濾胞構造が再構成できるなどの報告がなされてきた。しかしこれらの方法では再構成組織の機械的強度が足りず、移植組織としての利用は限定的であった。そのためコラーゲングルにヒアルロン酸やキトサンなどの多糖類を加えたり、グルタルアルデヒドなどのたんぱく質架橋剤によりコラーゲンや多糖類同士を結び付けてその強度を上げる処理をして移植医療用の人工組織として使われている。

研究代表者らは新たに開発した閉鎖循環型リアクターを用いて I 型コラーゲンからヒト真皮のコラーゲン濃度に匹敵する程の人工結合組織(200-300mg/ml)を作製している。その強度は移植手術に使える程度の強度もっている。コラーゲン分子と培養細胞をリアクター内に投入することにより細胞外 3 次元構造と細胞の包埋を同時に実現することが出来た。

このような成果をもとにして肝細胞などの機能性細胞を高密度に人工結合組織内の局所に集積する方法を開発し、その機能を評価することを試みた。

(2) 血管の再構成

研究代表者らはコラーゲン細線維の形成過程を研究し、コラーゲン細線維は複数のコラーゲン分子種からできていること、コラーゲン細線維の太さには組織の深部から上皮に向けて次第に細くなるような傾斜構造をなしていることを報告した^{2,3)}。様々な細胞はこの傾斜構造に基づいて分布しているといえる。従って血管のような管状の人工組織を再構成するには細いコラーゲン細線維からなる結合組織を円筒状に作製する必要がある。そのため Bell 型人工組織を複数枚作製し、円筒状に巻いていくなどの方法により人工血管を作製できる⁴⁾。このよう

な細胞組み込み型人工血管は移植手術後の生着性が高く、今後の臨床応用が期待されている。しかしながら作製には 3 カ月を要し、また多くの工程を経て作製するので費用対効果を考慮すると移植用人工組織としては現実的とは言えない。

本研究では細胞外組織と細胞を組み込んだ組織を作製できる閉鎖循環型リアクターを用いて、管状構造をもった人工組織の作製を試みた。移植用人工組織はその機能だけでなく、移植に適した形状まで再現することが必要である。

(3) コラーゲン結合型細胞成長因子

種々の細胞成長因子やサイトカインなどの機能性分子と細菌性コラゲナーゼのコラーゲン結合ドメインの融合タンパク質(CBD-cytokine)を遺伝子工学的に作製し、再構成コラーゲン細線維網に固相化することにより、特定の層、場所に血管や神経叢を分化誘導できる機能局在型人工組織の作製を目指した。線維芽細胞増殖因子(FGF)は局所に注入する方法で再生医療に使われているが、人工組織の足場材料に結合させて用いると組織の欠損を補い、その生着性を上げることが出来ると期待される。

本研究ではコラーゲン結合型細胞成長因子を固相化した人工結合組織（コラーゲングル）の有用性を検討した。まず、Bell 型人工組織に CBD-cytokine を用いて人工皮膚の作製を試みた。ついで閉鎖循環型リアクターにて作製したコラーゲングルを血管内皮細胞増殖因子の融合たんぱく質(CBD-VEGF)に浸したのち鼓膜穿孔部の補修材として用いる実験を行い、CBD-cytokine の有用性を検討した。

【引用文献】

1. Bell E, Ivarsson B, Merrill C: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 1274-1278, 1979.
2. Adachi E, Hopkinson I, & Hayashi T: Int. Rev. Cytol. Academic Press 173, 73-156, 1997
3. K. Mizuno, H. P. Bachinger, Y. Imamura, T. Hayashi, and E. Adachi, Connect Tissue Res 54 (1), 41-48 (2013).
4. L'Heureux N, Pâquet S, Labbé R, Germain L, Auger FA. FASEB J. 12, 47-56 (1998).

2. 研究の目的

本研究計画においてはヒト結合組織内の細胞外環境を再現することによりヒトの組織に類似した人工組織の作製を目的とした。その目的を達成するために人工肝臓を例にとりその前駆細胞あるいは株化した肝癌細胞(HepG2)を高密度に集積した時の細胞機能や形態を解析する。ついで管腔臓器の代表例としてコラーゲン細線維と血管内皮細胞か

ら構成される人工血管の作製を試みた。移植用の人工臓器には早期に血液を供給する血管の新生が必要である。そのためコラーゲン細線維の高密度集積体であるコラーゲンゲル内に毛細血管が再構成できるかどうか、また促進するための技術的方法の開発を目的とした。

3. 研究の方法

閉鎖循環型リアクターを 37°C のインキュベーター内に格納して実験を行った。

(1) 積層化人工組織

実質臓器の例として肝組織の再構成を目指した。リアクター内にポリ乳酸からできた円形のメッシュ状シートを配置し、その上にコラーゲン細線維層や細胞層を順序良く再構成することを目指した。培養 HepG2 細胞と培養ヒト線維芽細胞(HFO)を用いた。肝臓の被膜に相当する組織を再構成するため、HFO 細胞(1.0×10^7 個)と 0.5mg/ml 型アテロコラーゲンを含む DMEM 溶液 50ml を 6-12 時間還流して結合組織を再構成した。次いで還流液を DMEM 液(45ml)に変更し、HepG2 細胞(3.0×10^7 個)を懸濁した DMEM 液(5ml)をリアクター上流より約 5 分かけて投入した。この方法により先に作製した人工結合組織上に細胞集積層を作製できる。最後に I 型アテロコラーゲンを含む DMEM 溶液 50ml に変更してさらに 6 時間還流して集積細胞層上にコラーゲンゲル層を再構成した。

同様の手順でマウスの肝臓から調整した小型肝細胞(肝前駆細胞)と培養マウス線維芽細胞(MEF)を用いて人工肝臓の再構成を行った。肝臓の被膜に相当する組織を再構成するため、培養マウス線維芽細胞(1.0×10^7 個)と 0.5mg/ml 型アテロコラーゲンを含む DMEM 溶液 50ml を 6-12 時間還流して結合組織を再構成した。次いで還流液を DMEM 液(45ml)に変更して肝前駆細胞(3.0×10^7 個)を懸濁した DMEM 液(5ml)をリアクター上流より約 5 分かけて投入した。この方法により先に作製した人工結合組織上に細胞集積層を作製できる。最後に I 型アテロコラーゲンを含む DMEM 溶液 50ml に変更してさらに 6 時間還流して集積細胞層上にコラーゲンゲル層を再構成した。

(2) 血管の再構成

Polyester 製または ePTFE 型人工血管を装着したリアクターカラムを用いて人工内膜を作製した(図 1)。インキュベーター内で 0.5mg/ml コラーゲンに調整した 10% FBS-DMEM を還流した。3 時間循環させたのち、HFO 細胞(5×10^6)を懸濁した 5ml の DMEM をリザーバー瓶に投入した。還流液を 10% FBS-DMEM (50ml) に交換した後、pk15 細

胞 (5×10^6) 懸濁 DMEM(5ml)をリアクターカラムの上流より 5 分間で投入した。さらに 3 時間還流した後 10% FBS-DMEM (50ml) にて 72 時間還流した。

ePTFE 型人工血管では 10% FBS-DMEM (50ml) にて 1 時間還流したのち人工血管をリアクターより取り出し、1%マトリゲル添加



図 1. ePTFE 型人工血管を装着したリアクター内部循環液は中央の人工血管に入り、その壁を通過して周囲に流れリアクターを離れる。壁を通過することにより、人工血管の内面に高密度コラーゲン細線維組織と血管内皮細胞をライニングすることが出来る。

10%FBS-DMEM に 1 時間浸漬し、再び人工血管をリアクターに戻し、2 時間還流後に pk15 細胞 (5×10^6) 懸濁 DMEM (5ml) をリアクター上流より 5 分間で投入した。引き続き 12 時間還流したのちリアクターより人工血管を取り出しプラスチック培養器内にて 7 日間静置培養した。

(3) コラーゲン結合型細胞成長因子の検討

Bell 型人工組織にコラーゲン結合型表皮成長因子(CB-EGF)溶液に浸漬したのち表皮細胞をその上面に播種して 1 4 日間の皮膚モデル培養を行った。得られた皮膚モデルの表皮層の厚さを測定することで、CB-EGF の表皮重層化に及ぼす影響を検証した。

閉鎖循環型リアクターを用いて高密度コラーゲン細線維組織を作成した。CB-EGF 生理食塩水(0.65mg/ml)に高密度コラーゲン細線維組織を 25°C、30 分間浸漬し、生理食塩水に 10 分間 3 回浸漬して機能性高密度コラーゲン細線維組織を作製した。一方、ラットの鼓膜にはプラスチックカニューレ型穿刺針 20G (プロテクティブ I.V.カテーテル)を用いて両側の鼓膜に孔を開け穿孔を作成した。穿孔部に機能性高密度コラーゲン細線維組織を実験的鼓膜穿孔部位へ移植し、移植 5 日後に鼓膜の再生状況を検索した。

4. 研究成果

(1) 積層化人工組織

PLA シート上に再構成した肝組織を形態



図2. 人工肝組織の断面図
組織は直径 17mm 厚さ約
1mm の円盤状組織である。

内に高密度に集積した肝細胞層を観察することが出来た(図2、3)。肝前駆細胞を用いた実験では集簇肝細胞間に毛細胆管、ギャップジャンクションなど肝組織に観察される構造が再構成されていた。アルブミン合成能、尿素合成及び P450 による薬剤代謝活性も培養皿上でのそれと比較して高く維持されていた。

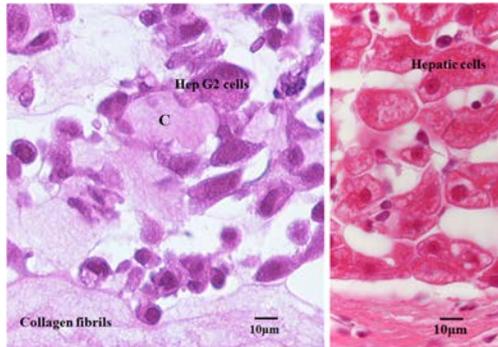


図3. 図2に示した人工肝組織(左パネル)とサル肝臓(右パネル)の光顕像。

結合組織上に HepG2 細胞(左)肝細胞(右)が集簇している様子が観察される。スケールは 10µm。

平板型リアクターにて DsRed 発現ベクターを導入した HepG2 細胞(肝細胞に相当)を用いて高密度人工肝組織を作成した。作成した人工肝組織を免疫不全マウスの腸間膜に移植したところ生着し、組織内には多数の血管が認められた。さらに移植組織において肝細胞として機能しているかどうか免疫組織学的に検索したところ、アルブミンを産生していることが明らかになった。

(2) 血管の再構成

管状の人工血管(内径4mmと16mm)を装着したリアクターを用いて高密度コラーゲン組織と血管内皮細胞をライニングした血管を再構成することが出来た。具体的には 0.5mg/mlアテロI型コラーゲンと線維芽細胞(HFO: 5×10^6)を添加した培養液50mlを24時間環流して、内膜に相当する結合組織を人工血管内面に再構成した。管状結合組織をマトリゲルでコートし血管内皮細胞(PK15: 5×10^6)を播種した。再構成血管内膜は定法により固定・脱水・凍結乾燥あるいは包埋した。試料をHE染色または金コーティングしたのち、それぞれ光学顕微鏡と走査型電子顕微鏡を

用いて観察した。その結果、収縮コラーゲンゲル上に播種したpk15細胞は表面に単層扁平上皮を形成していた。走査型電顕観察ではコラーゲン細線維上に約15µm大の敷石状形態をしたpk15細胞が観察された(図4)。

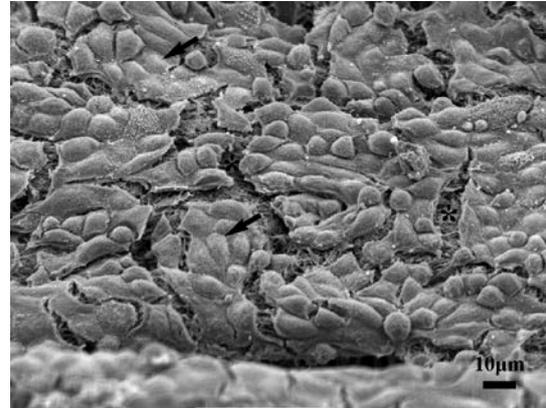


図4. ePTFE 型人工血管内面にライニングした血管内皮細胞

血管内皮細胞(矢印)は高密度コラーゲン細線維網(*)上に敷石状配列をしている。試料作成時の乾燥により内皮細胞間が離開し、内部のコラーゲン細線維網が観察される。スケールは 10µm。

一方、内皮細胞を高密度コラーゲンゲル内に播種するだけでは毛細血管網の再構成につながらなかった。

(3) コラーゲン結合型細胞成長因子の検討

Bell 型人工組織に CB-EGF を処理した皮膚モデルでは、1000ng/ml で処理した群では無処理の群と比べて表皮重層化が抑制される傾向が示された。しかし 100ng/ml 以下で処理した群では無処理の群と表皮重層化の程度に大きな差は見られなかった。Ki67 抗体による免疫染色では、表皮基底細胞の陽性細胞数が 1000ng/ml 処理群において他群と比べ減少することが観察された。

高密度コラーゲン細線維組織を CB-EGF 生理食塩水に浸漬して実験的鼓膜穿孔部の閉鎖材として用いたところ、完全に閉鎖していた。一方、高密度コラーゲン細線維組織

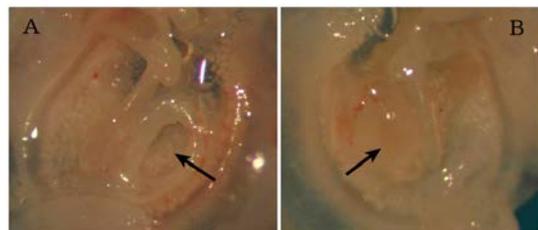


図5 鼓膜形成術後5日目の鼓膜

A: EGF に浸漬した高密度コラーゲン細線維組織を用い補修した穿孔は未だ組織再生していない部分が認められ、開口していた(矢印)。

B: これに対し CB-EGF に浸漬した高密度コラーゲン細線維組織を用いて補修した穿孔は完全に閉鎖していた(矢印)。

を EGF に浸漬して使用した穿孔ではそのまま中耳腔が開いていた (図5)。同部を光顕観察したところ厚さ 0.2mm 程度の鼓膜に高密度コラーゲン細線維組織が生着し、その内部には毛細血管が認められた (図6)。このことから高密度コラーゲン細線維網は毛細血管新生に良好な細胞外環境を提供し、生着性を上げることが出来る。

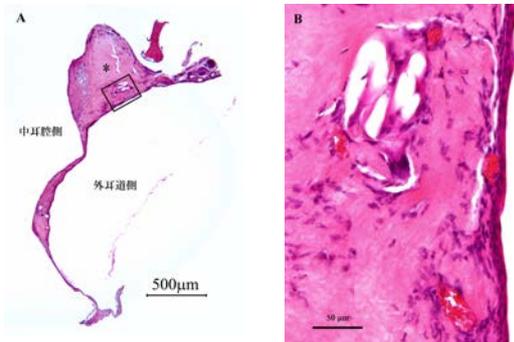


図6 鼓膜穿孔部移植手術後の HE 染色像
A:移植部分は約 500µm の厚さがある (*).
B:A の枠内拡大像。移植片内部には毛細血管が観察される。スケール A: 500µm B: 50µm

これら研究結果により高密度コラーゲン細線維組織内に毛細血管が侵入する像が人工肝組織と鼓膜補修材において認められた。再生医療に用いる人工組織には移植後早期に血管が再生することにより生着率を上げることが出来る。リアクターによって創り出される高密度コラーゲン細線維組織は人工組織の再構成に有用であることが分かった。

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 16 件)

- ① M. Tamai, T. Akaike, E. Adachi, and Y. Tagawa "In vivo organization of vascularized hepatic tissues model with fibroblast-embedded collagen fibrils formation at intraperitoneal sites in partially hepatectomised mice." *Tissue Engineering PartA* 査読有 in press 2013
- ② T. Kobayashi, K. Enomoto, Y. H. Wang, J. S. Yoon, R. Okamura, K. Ide, M. Ohyama, T. Nishiyama, T. Iwasaki, and K. Nishifuji, "Epidermal structure created by canine hair follicle keratinocytes enriched with bulge cells in a three-dimensional skin equivalent model in vitro: implications for regenerative therapy of canine epidermis," *Vet Dermatol* 査読有 **24** (1), 77-83 e19-20 (2013).
DOI: 10.1111/j.1365-3164.2012.01097.x.
- ③ K. Mizuno, H. P. Bachinger, Y. Imamura, T. Hayashi, and E. Adachi, "Fragility of

reconstituted type V collagen fibrils with the chain composition of $\alpha 1(V)$ $\alpha 2(V)$ $\alpha 3(V)$ respective of the D-periodic banding pattern," *Connect Tissue Res* 査読有 **54** (1), 41-48 (2013).

DOI: 10.3109/03008207.2012.734876.

- ④ S. Hatano, K. Kimata, N. Hiraiwa, M. Kusakabe, Z. Isogai, E. Adachi, T. Shinomura, and H. Watanabe, "Versican/Pg-M is essential for ventricular septal formation subsequent to cardiac atrioventricular cushion development," *Glycobiology* 査読有 **22** (9), 1268-1277 (2012).

DOI: 10.1093/glycob/cws095.

- ⑤ M. Matsusaki, K. Kadowaki, E. Adachi, T. Sakura, U. Yokoyama, Y. Ishikawa, and M. Akashi, "Morphological and histological evaluations of 3D-layered blood vessel constructs prepared by hierarchical cell manipulation," *J Biomater Sci Polym Ed* 査読有 **23** (1-4), 63-79 (2012).

DOI: 10.1163/092050610X541953.

- ⑥ S. Iriyama, M. Tsunenaga, S. Amano, and E. Adachi, "Key role of heparan sulfate chains in assembly of anchoring complex at the dermal-epidermal junction," *Exp Dermatol* 査読有 **20** (11), 953-955 (2011).

DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01329.x

- ⑦ H. Iwashiro, S. Hosoya, K. Hirai, T. Mima, S. Ohashi, T. Aihara, S. Ito, S. Ohara, and E. Adachi, "Characterization of dense artificial connective tissues generated in a newly designed bioreactor," *Connect Tissue Res* 査読有 **52** (4), 340-352 (2011).

DOI: 10.3109/03008207.2010.531801

- ⑧ M. Nagaoka, K. Si-Tayeb, T. Akaike, and S. A. Duncan, "Culture of human pluripotent stem cells using completely defined conditions on a recombinant E-cadherin substratum," *BMC Dev Biol* 査読有 **10**, 60 (2010).

DOI: 10.1186/1471-213X-10-60.

[学会発表] (計 20 件)

- ① Mori N and Adachi E., Morphological Characterization of Vascular Intima Artificially Generated in a Newly Designed Bioreactor, Gordon Research Conference on Collagen, 2013, July 14-20, New London
- ② 笠原薫, 松下治, 安達栄治郎, 西山敏夫 他 1 名、コラーゲン結合ドメインを持つヒト EGF が三次元培養皮膚モデルの表皮重層化に及ぼす影響、第 85 回日本生化学会大会、2012 年 12 月 14-16 日、福岡
- ③ Iriyama S., Adachi E. 他 5 名、Hyperpigmentation in human solar lentigo is promoted by heparanase-induced loss of

heparan sulfate chains.、Asia Society for Pigment Cell Research Congress、2012 Nov. 3-4、New Delhi

- ④安 成皓、安達栄治郎、田川陽一他 1 名、ヒト ES/iPS 細胞を用いた in vitro ヒト肝組織モデルの構築、第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 13-16 日、横浜
- ⑤Tamai Miho Akaike T., Adachi E., Tagawa Y.: Characterization of Artificial Liver Tissues Composed of Primary Hepatocytes Embedded in Dense Collagen Gels、Gordon Research Conference on Collagen、2011 年 7 月 17-22 日、New London
- ⑥福島秀和、安達栄治郎 他 3 名、Heparanase は皮膚モデルにおける表皮の増殖・分化に関与している、第 43 回 日本結合組織学会学術大会 第 58 回 マトリックス研究会大会 合同学術集会、2011 年 6 月 10-11 日、大分
- ⑦西山敏夫、三次元培養ヒト皮膚モデル：皮膚の構造と機能の研究ツールとして（皮膚基礎研究クラスターフォーラム、第 6 回教育セミナー、東京、平成 23 年 7 月 14 日）
- ⑧玉井 美保、赤池敏宏、安達栄治郎、田川陽一他 2 名、増殖性肝前駆様細胞を用いた高密度コラーゲンゲルによる 3 次元肝組織化、第 32 回日本バイオマテリアル学会大会、2010 年 11 月 29-30 日、広島
- ⑨重水 洋平、安達栄治郎、西山敏夫 他 5 名、再構成 IV 型コラーゲン会合体は培養人工皮膚の表皮基底膜細胞増殖を促進する、第 42 回日本結合組織学会学術大会・第 57 回マトリックス研究会大会合同学術集会、平成 22 年 8 月 19 日-20 日、秋田
- ⑩風間 圭祐、安達栄治郎 他 3 名、I 型コラーゲン溶液の濃度相転移型液晶化について、第 42 回日本結合組織学会学術大会・第 57 回マトリックス研究会大会合同学術集会、平成 22 年 8 月 19 日-20 日、秋田

[図書] (計 3 件)

- ①森奈津希、安達栄治郎、CMC 出版、第 4 章ものつくり役に役立つ細胞外マトリックス（コラーゲン、エラスチン、ラミニン、GAG）、2011、16
- ②赤池 敏宏 他 1 名、科学技術振興機構、再生医療と人工臓器・ドラッグデリバリーの最近の進歩—「治療・診断のための医療材料システムの開発」—中国・日本科学最前線—研究の現場から—2011年版、2010、5

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：粘膜、上皮および鼓膜の少なくとも一つの再生材および再生評価法

発明者：宮下武憲、森望、西望、安達栄治郎、松下治、服部雅一、伊藤周平、坂本恵子
権利者：国立大学法人香川大学、学校法人北里研究所

種類：特許

番号：特願 2010-110694 号

出願年月日：平成 22 年 5 月 12 日

国内外の別：国内

○取得状況 (計 1 件)

名称：高密度培養組織の製造方法及び高密度培養組織

発明者：安達栄治郎、大橋しほ花、平井 和弥

権利者：学校法人北里研究所

種類：特許

番号：特許第 4671365 号

取得年月日：平成 23 年 1 月 28 日

国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等

<http://morpholab.ahs.kitasato-u.ac.jp/adachilabHP/indexaj.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安達 栄治郎 (ADACHI EIJIRO)

北里大学・大学院医療系研究科・教授

研究者番号：30110430

(2) 研究分担者

赤池 敏宏 (AKAIKE TOSHIHIRO)

東京工業大学・学内共同利用施設等・教授

研究者番号：30101207

田川 陽一 (TAGAWA YOUICHI)

東京工業大学・学内共同利用施設等・准教授

授

研究者番号：70262079

西山 敏夫 (NISHIYAMA TOSHIO)

東京農工大学・農学部・教授

研究者番号：60372455

松下 治 (MATSUSHITA OSAMU)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：00209537

服部 雅一 (HATTORI MASAKAZU)

北里大学・理学部・教授

研究者番号：40211479

(3) 連携研究者

該当なし