

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 5 月 31 日現在

機関番号：34416

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22300172

研究課題名（和文）

超安定なポリイオンコンプレックス被覆分解性高分子ミセル型ドラッグキャリアーの開発

研究課題名（英文） Development of high stable biodegradable polyion complex-coated polymeric micelles as drug carriers

研究代表者

大矢 裕一（ OYA YUICHI ）

関西大学・化学生命工学部・教授

研究者番号：10213886

研究成果の概要（和文）：

両親媒性ポリペプチド-ポリ乳酸・AB ジブロック共重合体より調製した表面に正電荷を有するコア-シェル型生分解性高分子ミセルをアニオン性多糖であるヒアルロン酸(HA)を用いてポリイオンコンプレックス(PIC)形成により被覆した。得られた PIC 被覆ミセルは、希釈や血液成分存在下における分散安定性が著しく向上した。この PIC 被覆ミセルの標的指向性ドラッグキャリアーとしての有用性を検討することを目的として、マウスより分離した肝細胞に対する取り込みを調べたところ、HA 受容体を有する肝類洞内皮細胞(LSEC)への選択的取り込みが確認された。また、被覆するポリアニオンとして、ガラクトース基で修飾した HA を使用した場合には、肝癌細胞へのガラクトースレセプターを介した選択的取り込みを示した。

研究成果の概要（英文）：

We prepared biodegradable polymeric micelles coated with polyanionic hyaluronic acid (HA) by polyion complex (PIC) formation from positively charged polymeric micelles consisting of amphiphilic biodegradable AB-type diblock copolymers of poly(L-lysine) and poly(L-lactide). The obtained HA-coated micelles showed extremely higher stability under diluted condition and in the presence of serum. Moreover, the HA-coated micelles specifically bound to liver sinusoidal endothelial cells. We also prepared biodegradable polymeric micelles coated with galactose bearing hyaluronic acid (Gal-HA) and investigated cell-specific recognition of the obtained Gal-HA-coated micelles. The obtained results suggested that the Gal-HA-coated micelles showed cell-specific uptake into *hepatoma* via galactose receptor mediated mechanism.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	6,800,000	2,040,000	8,840,000
2011 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2012 年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：複合領域

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：高分子ミセル，生分解性高分子，ドラッグキャリアー，ポリ乳酸，ポリペプチド，ポリイオンコンプレックス，ヒアルロン酸，ターゲティング

1. 研究開始当初の背景

親水性セグメントと疎水性セグメントからなる両親媒性ブロック共重合体は、水溶液中で高分子ミセルなど、ナノメートルスケール

の会合体を形成することが知られており、薬物キャリアーとして有望視されている。しかし、ポリマーミセルをドラッグキャリアーとして体内（血中）に投与した後は、臨界面

合濃度以下に希釈されることによって解離したり、血中タンパク質等との相互作用によって凝集したりすることが懸念される。我々は、このポリマーミセルの不安定性に関する問題点を克服することを意図して、独自に作成したポリリシン-ポリ-L-乳酸・AB ジブロック共重合体 (PLys-*b*-PLLA) ミセルが荷電したシェル層を有していることを利用して、ポリイオンコンプレックス(PIC)形成によりその表面を被覆し、安定化することを試みた。この手法を用いれば、荷電ミセルと高分子電解質を混合するという簡便な操作により、安定性の向上が達成できるばかりでなく、種々の機能をミセル表面に付与することができるため、新規なドラッグデリバリーキャリアシステムとして有用であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、この PIC 被覆ミセルのドラッグキャリアとしての有用性の向上とその評価を行うことである。

ヒアルロン酸 (HA) は生体適合性に優れるアニオン性多糖であり、肝類洞内皮細胞 (LSEC) 表面には HA レセプターの存在が知られている。PLys-*b*-PLLA から成るミセル表面を PIC 形成によって HA で被覆したポリマーミセル(HA 被覆ミセル)は LSEC に対する親和性を示すことが期待される。そこで本研究では、HA 被覆ミセルの LSEC に対する選択的取り込みの有無について、マウスから分離した肝細胞群を用いて検討する。

また、肝実質細胞に対する標的指向性を付与することを目的として、肝実質細胞に特異的に認識される糖鎖であるガラクトースを修飾したヒアルロン酸 (Gal-HA) で被覆することにより、表面にガラクトースを導入したポリマーミセルを調製し、その細胞取り込み等について検討する。

一方、このポリイオンコンプレックスによる被覆は、Layer by Layer 法で使用されているように、繰り返し行うことが可能である。そこで、本研究では、これを利用してポリアニオンとポリカチオンによる被覆を繰り返し行うことにより、多層被覆ミセルを調製し、得られた多層被覆ミセルが複数の酵素によって分解する多重刺激応答性を示すことを明らかにすることも目的とする。

3. 研究の方法

PLys-*b*-PLLA ミセルは既報に従って調製した。得られた PLys-*b*-PLLA ミセルの懸濁液を HA 水溶液に加えて PIC を形成させ、HA 被覆ミセルを調製した。安定性を評価するため、ピレンを蛍光プローブとして用いて臨界会合濃度(CAC)を決定した。また、血清を含む溶液中に保持した場合の粒径の経時変化を動的光散乱(DLS)で追跡することにより、分

散安定性を評価した。HA 被覆ミセルの LSEC 選択的取り込みは、マウスより採取した LSEC と Kupffer 細胞の混合物に対して、HA 被覆ミセルを加えてインキュベートした後、フローサイトメトリー(FACS)測定を行なうことで評価した。

Gal-HA 被覆ミセルの調製に使用する Gal-HA はラクトースから調製したラクトノラクトンとトリエチレンジアミン (NH₂-TEG-NH₂) と反応させて得た Gal-TEG-NH₂ と、ヒアルロン酸とをカップリングさせることで合成した。得られた Gal-HA を用い、先と同様の方法で Gal-HA 被覆ミセルを調製した。得られた Gal-HA 被覆ミセル表面にガラクトース残基が存在することを確認するため、ガラクトース認識レクチン (PNA) を用いた、結合試験を行った。さらに、ヒト肝癌細胞である HepG2 細胞への Gal-HA 被覆ミセルの取り込みを、FITC で蛍光ラベルしたミセルを使用して共焦点レーザー顕微鏡 (CLSM) および FACS により評価した。

さらに多層被覆ミセルは、ポリアニオンとして HA をポリカチオンとして PLys を使用し、被覆操作を繰り返し行うことで調製した。得られた多層被覆ミセルの酵素に反応した分解は、ヒアルロニダーゼおよびトリプシンを使用して、ミセルの粒径を DLS により追跡することにより行った。

4. 研究成果

DLS 測定の結果、PLys-*b*-PLLA ミセルの粒径は約 20 nm であり、HA 被覆ミセルの粒径は約 45nm であった。また透過型電子顕微鏡 (TEM) 像からも両ミセルともに球状で、HA 被覆後は粒径が大きくなっていることが確認された。CAC 測定の結果、PLys-*b*-PLLA ミセルの CAC は 3.5×10^{-2} mg/mL であったのに対し、HA 被覆ミセルでは 2.1×10^{-11} mg/mL であり、希釈に対して著しく安定であることが分かった。また、血清存在下での安定性試験においても、HA 被覆ミセルは 24 時間以上粒径に変化は無く、高い分散安定性を示すことも明らかとなった。

次にこの HA 被覆ミセルの LSEC 特異性について FACS を用いて検討した結果、対照であるヘパリン被覆ミセル、カルボキシメチル化デキストラン被覆ミセルはクッパー細胞と LSEC の両方に取り込まれたが、HA 被覆ミセルはクッパー細胞には取り込まれず、LSEC のみに取り込まれることが分かった。

また、Gal-HA 被覆ミセルの PNA レクチンに対する結合を透過率変化により調べた。その結果、PNA を添加するとミセルの凝集に伴う透過率の低下が見られ、阻害剤(ガラクトース)を添加することで、透過率の低下が解消されたことから、Gal-HA 被覆ミセル表面に認識可能な形でガラクトース残基が存在して

いることが示唆された。このミセルを HepG2 細胞に接触させ、CLSM 観察を行ったところ、Gal-HA 被覆ミセルでは高い細胞取り込みが観測され、阻害剤 (PVLA) の添加により取り込みが減少する傾向が認められた。このことを定量的に評価するため、FACS 測定を行った結果、Gal-HA 被覆ミセルの場合には、蛍光強度の高い細胞数が増加し、PVLA を添加することでこの現象が阻害されることが分かった。さらに、グルコース導入ヒアルロン酸 (Glu-HA) 被覆ミセルでは Gal-HA 被覆ミセルと比べて蛍光強度の高い細胞群は少なくなった。これらのことから、ガラクトースレセプターを介した選択的取り込みが確認された。

正電荷を有する PLys-*b*-PLLA ミセルに対して HA 被覆と PLys 被覆を行い、さらに HA 被覆を行うことにより三層被覆ミセルを調製した。DLS による段階的粒径の増大とゼータ電位が被覆したポリカチオン、ポリアニオンに対応して正負の値をとったことから多層被覆ミセルの形成が確認された。この被覆ミセルにトリプシンを加えても分解は見られなかったのに対し、ヒアルロニダーゼ処理とトリプシン処理を繰り返して初めて分解が見られたことから、意図した通り複数の酵素刺激に応答して分解することが確認された。

以上の結果より、PIC 形成による標的指向性や多重刺激に応答した選択的分解性等の機能付与が可能であることが明らかとなった。従って、本研究で開発した PIC 被覆ミセルは高い安定性と標的指向性および選択的分解性を有した新規な DDS 用キャリアとして有望である。

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 11 件)

- (1) Y. Ohya, Polymeric Micelles Stabilized by Electrostatic Interactions for Drug Delivery, *ACS Symp. Ser.*, 印刷中(2013). 査読有
- (2) K. Nagahama, A. Takahashi, Y. Ohya, Biodegradable Polymers Exhibiting Temperature-Responsive Sol-Gel Transition as Injectable Biomedical Materials, *React. Funct. Polym.*, 印刷中(2013). 査読有
DOI:10.1016/j.reactfunctpolym.2012.11.003
- (3) K. Nagahama, R. Aoki, T. Saito, T. Ouchi, Y. Ohya, N. Yui, Enhanced Stereocomplex Formation of Enantiomeric Poly lactides Grafted on a Polyrotaxane Platform, *Polym. Chem.*, 4, 1769-1773 (2013). 査読有
DOI: 10.1039/C3PY21055C
- (4) K. Nagahama, K. Shimizu, S. Ichimura, A.

Takahashi, T. Ouchi, Y. Ohya, Biodegradable Stereocomplex Materials of Polylactide-Grafted Dextran Exhibiting Soft and Tough Properties in Dry and Wet States, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, 50, 2669-2676 (2012). 査読有
DOI: 10.1002/pola.26044

- (5) Y. Ohya, S. Takeda, Y. Shibata, Y. Morimoto, A. Takahashi, T. Ouchi, A. Kano, A. Maruyama, Polyion Complex-Coated Biodegradable Block Copolymer Micelles as Highly Stable Cell-Specific Drug Carriers, *Polymer Preprints*, 53(1), 693-694(2012). 査読無
- (6) Y. Ohya, A. Takahashi, K. Nagahama, Biodegradable Polymeric Assemblies for Biomedical Materials, *Adv. Polym. Sci.*, 247, 65-114 (2012). 査読有
DOI: 10.1007/12_2011_160
- (7) 大矢裕一, ドラッグデリバリーを指向した生分解性ナノ粒子の調製, 化学工業, 62(7) 571-578 (2011). 査読無
- (8) Y. Ohya, S. Takeda, Y. Shibata, T. Ouchi, A. Kano, T. Iwata, S. Mochizuki, Y. Taniwaki, A. Maruyama, Evaluation of Polyanion-Coated Biodegradable Polymeric Micelles as Drug Delivery Vehicles, *J. Contr. Rel.*, 155(1), 104-110 (2011). 査読有
DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.11.008
- (9) K. Nagahama, T. Saito, T. Ouchi, Y. Ohya, Biodegradable Nano-Aggregates of Star-Shaped 8-arm PEG-PLLA Block Copolymers for Encapsulation of Water-Soluble Macromolecules, *J. Biomat. Sci. Polym. Ed.*, 22(1-3), 407-416 (2011). 査読有
DOI:10.1163/092050610X521586
- (10) 大矢裕一, 両親媒性生分解性ポリマーを用いた DDS 用微粒子の調製, *Pharm Tech Japan*, 26(10), 1979-1989 (2010). 査読無
- (11) Y. Ohya, S. Takeda, Y. Shibata, T. Ouchi, A. Maruyama, Preparation of Biodegradable Polymer Micelles Exhibiting High Stability by Coating with Polyion Complex, *Macromol. Chem. Phys.*, 211(16), 1750-1756 (2010). 査読有
DOI: 10.1002/macp.201000167

〔学会発表〕(計 32 件)

- (1) 森本吉紀, 高橋明裕, 葛谷明紀, 大矢裕一, ポリイオンコンプレックス形成により被覆した生分解性荷電高分子ミセルと細胞との相互作用, 第 1 回日本バイオマテリアル学会北陸若手研究発表会, 2012 年 12 月 25 日, 石川県政記念 しい

- のき迎賓館.
- (2) Y. Ozaki, A. Takahashi, A. Kuzuya, Y. Ohya, Improvement of Drug Loading by Structural Control of Hydrophobic Segment in Biodegradable Polymeric Micelle as Drug Carriers, Kyoto International Symposium on Biodegradable and Biobased Polymers, 2012年12月10日, Kyoto Institute of Technology.
 - (3) 森本吉紀, 柴田洋介, 高橋明裕, 葛谷明紀, 大矢裕一, ポリイオンコンプレックス形成により多層被覆した生分解性荷電高分子ミセルの安定性および分解性, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012, 2012年11月27日, 仙台国際センター.
 - (4) 大矢裕一, 生分解性スマートバイオマテリアルの設計, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2012, 2012年11月27日, 仙台国際センター.
 - (5) 尾崎雄太, 高橋明裕, 葛谷明紀, 大矢裕二, デブシペプチド-乳酸共重合体を疎水部とした生分解性高分子ミセルの薬物キャリアーとしての構造最適化, 第61回高分子討論会, 2012年09月20日, 名古屋工業大学.
 - (6) Y. Ohya, S. Takeda, Y. Shibata, Y. Morimoto, A. Takahashi, A. Kuzuya, T. Ouchi, A. Kano, A. Maruyama, Biodegradable Polymer Micelles Exhibiting High Stability for Drug Delivery System, 12th Japan-Belgium Symposium on Polymer Science, 2012年09月12日, Vrije Universiteit, Brussel, Belgium.
 - (7) 尾崎雄太, 高橋明裕, 葛谷明紀, 大矢裕二, ポリ(デブシペプチド-乳酸)-PEG ジブロック共重合体を用いた生分解性高分子ミセルの構造制御による薬物内包率向上, 日本バイオマテリアル学会 第7回関西若手研究発表会, 2012年08月02日, 甲南大学.
 - (8) 尾崎雄太, 高橋明裕, 葛谷明紀, 大矢裕二, ドラッグ・デリバリー用生分解性高分子ミセルの疎水鎖構造制御による薬物内包率向上, 第58回高分子研究発表会(神戸), 2012年07月13日, 兵庫県民会館.
 - (9) Y. Ohya, S. Takeda, Y. Shibata, Y. Morimoto, A. Takahashi, A. Kuzuya, T. Ouchi, A. Kano, T. Iwata, S. Mochizuki, A. Maruyama, Highly Stable Biodegradable Polymer Micelle Coated with Polyion Complex for Drug Delivery, The 3rd Research Symposium on Petrochemical and Materials Technology, and The 18th Petroleum, Petrochemicals, and Polymers, 2012年04月24日, Queen Sirikit National Convention Center, Bangkok, Thailand.
 - (10) Y. Ohya, S. Takeda, Y. Shibata, A. Takahashi, Y. Morimoto, A. Kano, A. Maruyama, Polyion Complex Coated Biodegradable Block Copolymer Micelles as Highly Stable Cell-Specific Drug Carriers, 243rd ACS National Meeting & Exposition, 2012年3月29日, Manchester Grand Hyatt, San Diego, USA. (招待講演)
 - (11) 森本吉紀, 柴田洋介, 高橋明裕, 大矢裕二, 狩野有宏, 丸山厚, 表面にリガンドを導入したポリイオンコンプレックス被覆高分子ミセルの細胞選択的薬物キャリアーとしての応用, 第33回日本バイオマテリアル学会大会, 2011年11月22日, 京都テルサ.
 - (12) Y. Ohya, Evaluation of Biodegradable Oligolactide-Grafted Polysaccharides Nanogels as Carriers of Therapeutic Proteins, 3rd International Congress on Biohydrogels, 2011年11月9日, Gould Institute, Florence, Italy.
 - (13) Y. Ohya, S. Takeda, Y. Shibata, Y. Morimoto, T. Ouchi, A. Kano, T. Iwata, S. Mochizuki, Y. Taniwaki, A. Maruyama, Polyion Complex-Coated Biodegradable Polymer Micelle Exhibiting High Stability as Cell Specific Drug Delivery Vehicle, 3rd Asian Biomaterials Congress, 2011年9月16日, BEXCO, Busan, Korea. (招待講演)
 - (14) Y. Morimoto, Y. Shibata, A. Kano, A. Maruyama, Y. Ohya, Preparation of Ligand-Immobilized Polyion Complex-Coated Polymer Micelles as Cell-Specific Drug Carriers, 6th International Symposium In Science and Technology at Kansai University 2011, 2011年8月26日, Kansai University.
 - (15) 森本吉紀, 柴田洋介, 高橋明裕, 大矢裕二, ガラクトース導入ポリイオンコンプレックス被覆高分子ミセルの肝がん細胞への選択的取込み, 日本バイオマテリアル学会 第6回関西若手研究発表会, 2011年8月12日, 国立循環器病研究センター.
 - (16) 大矢裕二, 竹田慎也, 柴田洋介, 森本吉紀, 望月慎一, 岩田智貴, 谷脇勇輝, 狩野有, 丸山厚, ヒアルロン酸によるポリイオンコンプレックス形成で被覆した高い安定性を有する生分解性高分子ミセルの細胞選択的取込み挙動, 第40回医用高分子シンポジウム, 2011年7月26日, 関西大学.
 - (17) 大矢裕二, 城戸博隆, 鈴木浩之, 高橋明裕, 温度応答性ゾルゲル転移ポリマーとナノパーティクルとの複合化によるインジェクタブルゲルからの薬物放出制御, 第27回日本 DDS 学会, 2011年6

- 月 10 日, 東京大学.
- (18) 森本吉紀, 柴田洋介, 大矢裕一, ポリイオンコンプレックス被覆ミセル表面へのリガンド導入による細胞認識能の賦与, 第 27 回日本 DDS 学会, 2011 年 6 月 9 日, 東京大学.
- (19) 大矢裕一, 生分解性スマートバイオマテリアルの開発, 第 60 回高分子学会年次大会, 2011 年 5 月 26 日, 大阪国際会議場. (招待講演)
- (20) 森本吉紀, 柴田洋介, 大矢裕一, ポリイオンコンプレックス被覆ミセル表面へのリガンド導入による細胞認識の賦与, 第 60 回高分子学会年次大会, 2011 年 5 月 25 日, 大阪国際会議場.
- (21) Y. Ohya, K. Nagahama, T. Murakami, T. Ouchi, Biodegradable Nanogels Prepared from Amphiphilic Oligolactide-Grafted Polysaccharides for Protein Drug Delivery, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010 年 12 月 17 日, Hawaii Convention Center, Hawaii, USA.
- (22) S. Minamigaki, J. Ohmura, Y. Ohya, Preparation of Poly(lactide)-Based Nanospheres Entrapping Proteins using Amphiphilic Poly(L-Lysine)-b-Polylactide Diblock Copolymer as Biodegradable Polymeric Surfactant, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010 年 12 月 16 日, Hawaii Convention Center, Hawaii, USA.
- (23) Y. Shibata, S. Takeda, Y. Ohya, Multilayer-Coated Biodegradable Block Copolymer Micelles Via Polyion Complex Formation as Highly Stable Drug Carriers, 2010 年 12 月 16 日, Hawaii Convention Center, Hawaii, USA.
- (24) 柴田洋介, 竹田慎也, 大矢裕一, ポリイオンコンプレックス形成により多層被覆した生分解性高分子ミセルのドラッグキャリアーとしての評価, 第 32 回日本バイオマテリアル学会大会, 2010 年 11 月 30 日, グランドプリンスホテル広島.
- (25) 南柿哲, 長崎恭久, 金辰彦, 河波伸一, 大矢裕一, 生分解性ブロックおよびグラフ共重合体を界面活性化剤として用いて調製した生分解性ナノスフェアからの水溶性薬物徐放, 第 59 回高分子討論会, 2010 年 9 月 15 日, 北海道大学.
- (26) Y. Ohya, S. Takeda, Y. Shibata, T. Ouchi, A. Maruyama, Biodegradable Polypeptide-*b*-Polylactide Block Copolymer Micelles Highly Stabilized by Polyion Complex Coating as Drug Carriers, 240th ACS National Meeting & Exposition, 2010 年 8 月 25 日, Boston Convention & Exhibition Center, Boston, USA.
- (27) 南柿哲, 大村純平, 金辰彦, 河波伸一, 大矢裕一, 両親媒性生分解性高分子を用いた生分解性ナノスフェアへの親水性薬物封入とそのドラッグデリバリーシステムへの応用, 日本バイオマテリアル学会 第 5 回関西若手研究発表会, 2010 年 8 月 6 日, 京都大学芝蘭会館.
- (28) 柴田洋介, 竹田慎也, 大矢裕一, ポリイオンコンプレックス形成を用いた多層被覆による生分解性高分子ミセルへの機能性の付与, 日本バイオマテリアル学会 第 5 回関西若手研究発表会, 2010 年 8 月 6 日, 京都大学芝蘭会館.
- (29) 南柿哲, 大村純平, 大矢裕一, 金辰彦, 河波伸一, 生分解性両親媒性高分子を用いた生分解性ナノスフェアへの水溶性高分子薬物封入および徐放, 第 39 回医用高分子シンポジウム, 2010 年 7 月 26 日, 東京大学先端科学技術研究センター.
- (30) 柴田洋介, 竹田慎也, 大矢裕一, 静電相互作用を利用して多層被覆した生分解性高分子ミセルの調製, 第 26 回日本 DDS 学会, 2010 年 6 月 17 日, 大阪国際交流センター.
- (31) 南柿哲, 大村純平, 金辰彦, 河波伸一, 大矢裕一, 両親媒性生分解性高分子を用いた生分解性ナノスフェアへの親水性薬物封入および徐放, 第 26 回日本 DDS 学会, 2010 年 6 月 17 日, 大阪国際交流センター.
- (32) 柴田洋介, 竹田慎也, 大矢裕一, ポリイオンコンプレックス形成による生分解性高分子ミセルへの多層被覆, 第 59 回高分子学会年次大会, 2010 年 5 月 27 日, パシフィコ横浜.
- [図書] (計 5 件)
- (1) 大矢裕一, 技術情報協会, ポリ乳酸の活用と研究開発テーマの発掘, 2013, 印刷中.
- (2) 大矢裕一, メディカルドゥ, 遺伝子医学 Mook 別冊「ここまで広がるドラッグ徐放技術の最前線」, 2013, 34-39.
- (3) 大矢裕一, エヌ・ティー・エス, 先端バイオマテリアルハンドブック, 2012, 336-341.
- (4) 大矢裕一, 日本医学館, バイオマテリアルの基礎, 2010, 110-118.
- (5) 大矢裕一, シーエムシー出版, 生分解性ゲル, 「食品・医薬品・医療分野へのゲルの利用」, 2010, 193-199.
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
大矢 裕一 (OHYA YUICHI)

関西大学・化学生命工学部・教授
研究者番号：10213886

(3)連携研究者

丸山 厚 (MARUYAMA ATSUSHI)
九州大学・先導物質化学研究所・教授
研究者番号：40190566