

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23370068

研究課題名(和文)カイネティックNMRによるプリオン立体構造進化過程の解明

研究課題名(英文) Experimental analysis of conformational evolution process of a prion by developing the kinetic NMR

研究代表者

桑田 一夫 (Kuwata, Kazuo)

岐阜大学・連合創薬医療情報研究科・教授

研究者番号：00170142

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,400,000円、(間接経費) 4,620,000円

研究成果の概要(和文)：我々はプリオン蛋白質の正常型から異常型への構造変換及び進化メカニズムを解明するため、カイネティック蛍光分光装置、カイネティックCD、カイネティック光散乱装置、及びカイネティックNMR(800MHz)を開発した。これらの装置を用い凝集前の早期のプリオン蛋白質の構造変換を見出すことが出来た。カイネティック光散乱装置では、アミロイドの規則的構造を形成する前に不規則な集合体形成が一過性に生ずることが分かった。カイネティックNMRでは、超音波照射により徐々にペプチド結合が部位特異的に切断されることが判明した。これらの現象はプリオンの異常化及びその進化メカニズムの解明の重要な手がかりになると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In order to elucidate the conformational conversion process of a prion protein from its cellular form to the pathogenic one and the prion's evolution mechanism, we created a series of novel apparatuses, i.e. kinetic fluorescence, kinetic CD, kinetic DLS, and kinetic NMR (800 MHz). Using these novel analytical systems, we could detect the early conformational changes in a prion protein prior to the aggregation formation. Using the kinetic DLS, we detected the transient formation of disordered assembly before the stable amyloid-like aggregate formation. Using the kinetic NMR, we could detect the region specific degradation of the peptide bonds by imposing the ultrasonication. Those phenomena would give us important clues for understanding the mechanism of conformational conversion as well as that of evolution.

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・生物物理学

キーワード：NMR キネティクス プリオン 立体構造進化 活性化

1. 研究開始当初の背景

プリオンは、UCSFのS.B.Prusiner(1997年ノーベル賞)によって、CJDやBSEの感染性タンパク質として見出された。Prusinerが提出したプリオン仮説によれば、正常型プリオン(PrP^C)が、異常型プリオン(PrP^{Sc})に立体構造変化し、PrP^{Sc}が脳内で増えることにより、神経細胞が死滅してゆく。

近年、PrP^CをPrP^{Sc}と共存させることにより、PrP^Cが極めて遅いタイムスケールで構造変化することを、独自のカイネティックNMRを用いて見出し、同変化に関わる分子内部位の原子群を同定することに成功した。

この実験を通じて、プリオンをNMRチューブ内で進化させることが可能であることが分かった。この新規手法を用いて、プリオンの立体構造進化の過程を原子レベルで解き明かすことにより、生物学の基本概念に根本的な修正を迫る実験的証拠を提示することができる。

2. 研究の目的

我々は、独自に開発中の「カイネティックNMR」装置により、PrP^CとPrP^{Sc}との共存下におけるPrP^Cの立体構造変化を解析することに成功している。本研究では、この研究をさらに発展させ、「カイネティックNMR」として完成することにより、プリオンの立体構造進化過程に迫る。

3. 研究の方法

まず、カイネティックNMRに先立ち、カイネティック蛍光、カイネティック光散乱、カイネティックCD、ストップフローNMR、及び高圧NMRを立ち上げた。

(1)カイネティックNMR

カイネティックNMRは、上記のカイネティック蛍光装置、カイネティック動的散乱装置、及びカイネティックCDによる反応のキネティクスを、原子レベルかつ時間分解能で観測できる最上位の装置であり、世界でも、岐阜大学にしかない画期的な装置である。これにより、タンパク質の活性化に伴う立体構造の進化過程を、解明することが出来る。特徴的な点は、感染性プリオンを扱うことの出来るP3封じ込め施設に隣接しており、感染性タンパク質をNMRチューブ内に封じ込めたままで、原理的に観測可能である点である。感染性を封じ込めるためのNMRチューブの設計がテーマのひとつではあるが、超音波照射に伴う非感染性のタンパク質の進化過程を、原始レベルで観測することが可能になった。

現在までの観測結果

(1)超音波照射

超音波照射により、異常プリオンを増幅し、検出感度を上げることは、一般によく行われている。これにより、感染性を得ることはできないが、一旦できたオリゴマーを複製することが可能である。従って、既に存在する感

染性のオリゴマーをある程度、増幅することも可能とされている。しかし、超音波照射に伴うオリゴマー複製のメカニズムは必ずしも良くわかっていない。

その原因の一つは、超音波の吸収エネルギーを定量することが困難であったためである。そこで我々はまず、超音波照射強度を定量的に測定する手法を確立した(Yamaguchi et al., Biochemistry)。その結果、超音波照射強度の関数として、オリゴマー生成速度などを定量的に議論することが可能となった。特に、超音波照射強度に比例して、凝集体形成のラグタイムが減少することなど、当該現象の本質にかかわる一般的特性を明らかにすることが出来た。

(2)オリゴマー形成のpH依存性

超音波を用いて、Lysozyme凝集におけるpH依存性、及び濃度依存性を調べた。その結果、pHが低いほど凝集が速く、また凝集体のサイズが大きくなる傾向が認められた。また、奇妙なことに、濃度が低いほど、凝集が早く起こることが分かった。この原因は十分解明されていないが、濃度が薄い方が、凝集する前に、モノマーで滞在する時間が長く、より異常な核形成を起こす確率が高くなるため、と考えられる。しかし、このことは、更に、理論・実験の両面から調べる必要がある。

(3)尿素と塩濃度依存性(カイネティック蛍光とカイネティックCDによる)

mPrP(90-231)アミロイド線維形成反応における尿素及び塩濃度依存性を調べた。その結果、尿素濃度が1M位で最も凝集体形成が起こりやすく、また、塩濃度に関しては、一般に高い方が凝集体形成が促進する傾向にあった。しかし、その傾向は必ずしも一様ではなく、CDでは、1M尿素、200mM NaClで、大きな変化が観測された。一方、ThTでは、より鋭敏に、構造変化が観測された。特に、尿素非存在下でも、凝集体形成が観測された。

(4)前オリゴマー状態の存在

カイネティック蛍光測定、カイネティックDLS、カイネティックNMRを組み合わせたことにより、更に興味深いことが分かった。両者をプロットすると、DLSの方が蛍光変化よりも早いことが分かる。このことは、凝集による構造変化を示す蛍光変化が観測される以前に、蛋白質が一時的に集合していることを示している。タンパク質の離合集散が、構造変化の前に起きる。プリオンの感染性がアミロイドのような集合状態とは必ずしも関連性がない、という事実は、プリオンの感染性がこのような離合集散状態の中で、たまたま選ばれた特殊構造である可能性を示唆している。

次にカイネティックNMR測定を行った。その結果、カイネティック蛍光に先んじて、NMRスペクトルの変化が見られた。このことは、やはり、凝集体形成以前に、前凝集状態が存

在することを示唆している。

本基盤研究事業により、前凝集状態の存在を確認することが出来た。現在、当該状態の構造解析とより詳細なキネティクスの測定を行っているところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 21 件)

1. Takehiro Nakagaki, Katsuya Satoh, Daisuke Ishibashi, Takayuki Fuse, Kazunori Sano, Yuji O. Kamatari, Kuwata Kazuo, Kazuto Shigematsu, Yoshifumi Iwamaru, Takato Takenouchi, Hiroshi Kitani, Noriyuki Nishida, Ryouichiro Atarashi. : FK506 reduces abnormal prion protein through the activation of autolysosomal degradation and prolongs survival in prion-infected mice. *Autophagy*. 9(9):1386-1394 (2013) (査読有) doi:10.4161/auto.25381
2. Tsutomu Kimura, Takeo Sako, Siqin, Junji Hosokawa-Muto, Yi Long Cui, Yasuhiro Wada, Yosky Kataoka, Hisashi Doi, Suehiro Sakaguchi, Masaaki Suzuki, Yasuyoshi Watanabe, Kazuo Kuwata. : Synthesis of an 11C-Labeled Antiprion GN8 Derivative and Evaluation of Its Brain Uptake by Positron Emission Tomography. *ChemMedChem*. 8(7):1035-1039 (2013) (査読有) doi: 10.1002/cmcd.201300167
3. Satoshi Endo, Dawei HU, Miho Suyama, Toshiyuki Matsunaga, Kenji Sugimoto, Yuji Matsuya, Ossama El-Kabbani, Kazuo Kuwata, Akira Hara, Yukio Kitade, Naoki Toyooka. : Synthesis and structure-activity relationship of 2-phenyliminochrome derivatives as inhibitors for AKR1B10. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 21(21): 6378-6384 (2013) (査読有) doi: 10.1016/j.bmc.2013.08.059
4. Kei-ichi Yamaguchi, Yuji O. Kamatari, Mayuko Fukuoka, Reiji Miyaji, Kazuo Kuwata. : Nearly Reversible Conformational Change of Amyloid Fibrils as Revealed by pH-Jump Experiments. *Biochemistry*. 52(39):6797-6806 (2013) (査読有) doi:10.1021/bi400698u
5. Kuwata Kazuo. : Logical Design of Medical Chaperone for Prion Diseases. *Current topics in medicinal chemistry*. 13(19):2432-2440 (2013) (査読有) doi:10.2174/15680266113136660171
6. Le Chang, Takeshi Ishikawa, Kazuo Kuwata, Shoji Takada. : Protein-specific force field derived from the fragment molecular orbital method can improve protein-ligand binding interactions. *Journal of Computational Chemistry*. 34(14):1251-1257 (2013) (査読有) doi: 10.1002/jcc.23250
7. T. Ishikawa, R. R. Burri, Yuji O. Kamatari, S. Sakuraba, N. Matubayasi, A. Kitao, K. Kuwata. : A theoretical study of the two binding modes between lysozyme and tri-NAG with an explicit solvent model based on the fragment molecular orbital method. *Physical chemistry chemical physics*. 15(10):3646-3654 (2013) (査読有) doi:10.1039/c3cp42761g
8. K. Takemura, R. R. Burri, T. Ishikawa, T. Ishikura, S. Sakuraba, N. Matubayasi, K. Kuwata, A. Kitao. : Free-energy analysis of lysozyme-triNAG binding modes with all-atom molecular dynamics simulation combined with the solution theory in the energy representation. *Chemical physics letters*. 559:94-98 (2013) (査読有) doi:10.1016/j.cpllett.2012.12.063
9. Mashima Tsukasa, Nishikawa Fumiko, Kamatari Yuji, Fujiwara Hiromichi, Saimura Masayuki, Nagata Takashi, Kodaki Tsutomu, Nishiwaka Satoshi, Kuwata Kazuo, Katahira Masato. : Anti-prion activity of an RNA aptamer and its structural basis. *Nucleic Acids Research*. 41(2):1355-1362 (2013) (査読有) doi:10.1093/nar/gks1132
10. Takuya Okamoto, Takeshi Ishikawa, Yoshiyuki Koyano, Norifumi Yamamoto, Kazuo Kuwata, Masataka Nagaoka. : A minimal implementation of the AMBER-PAICS interface for Ab initio FMO-QM/MM-MD simulation. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 86(2):210-222 (2013) (査読有) doi: 10.1246/bcsj.20120216
11. Yuji Kamatari, Yosuke Hayano,, Kei-ichi Yamaguchi, Junji Hosokawa-Muto, Kazuo Kuwata. : Characterizing antiprion compounds based on their binding properties to

- prion proteins: Implications as medical chaperones. *Protein Science*. 22(1):22-34 (2013) (査読有) doi:10.1002/pro.2180
12. Ishikawa Takeshi, Kuwata Kazuo. : RI-MP2 Gradient Calculation of Large Molecules Using the Fragment Molecular Orbital Method. *Journal of Physical Chemistry Letters*. 3(3):375-379 (2012) (査読有) doi:10.1021/jz201697x
 13. Kazunori Yamada, Hiroko Koyama, Kyoji Hagiwara, Atsushi Ueda, Yutaka Sasaki, Shin-nosuke Kanesashi, Ryuki Ueno, Hironori K. Nakamura, Kazuo Kuwata, Kazufumi Shimizu, Masaaki Suzuki, Yoko Aida. : Identification of a novel compound with antiviral activity against influenza A virus depending on PA subunit of viral RNA polymerase. *Microbes and Infection*. 14(9):740-747 (2012) (査読有) doi:10.1016/j.micinf.2012.02.012
 14. 桑田一夫：量子創薬 論理的形態制御学の原理 (Non-commutative Geometrical Drug Discovery The Principle of Geometrical Regulation) *YAKUGAKU ZASSHI*. 132(8):873-879 (2012) (査読有) URL: 10.1248/yakushi.132.873
 15. Tomoaki T, Tomohiko U, Mayuko F, Junji H-Muto, Taketoshi H, Yumiko O, Sachie H, Shigemi T, Yoko A, Kazuo K : 3,4-Dicaffeoylquinic Acid, a Major Constituent of Brazilian Propolis, Increases TRAIL Expression and Extends the Lifetimes of Mice Infected with the Influenza A Virus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012 (2012) (査読有) doi:10.1155/2012/946867
 16. Keiichi Yamaguchi, Tomoharu Matsumoto, Kazuo Kuwata : Proper calibration of ultrasonic power enabled the quantitative analysis of the ultrasonication-induced amyloid formation process. *Protein Science*. 21(1):38-49 (2012) (査読有) doi:10.1002/pro.755
 17. Junji-Hosokawa Muto, Tsutomu Kimura, Kazuo Kuwata : Respiratory and cardiovascular toxicity studies of a novel anti-prion compound, GN8, in rats and dogs. *Drug and Chemical Toxicology*. 35(3):264-271 (2012) (査読有) doi:10.3109/01480545.2011.598533
 18. Mayuko Fukuoka, Moeko Minakuchi, Atsushi Kawaguchi, Kyosuke Nagata, Yuji O. Kamatari, Kazuo Kuwata : Structure-based discovery of anti-influenza virus A compounds among medicines. *BBA-General Subjects*. 1820(2):90-95 (2012) (査読有) doi:10.1016/j.bbagen.2011.11.003
 19. Tsutomu Kimura, Junji Hosokawa-Muto, Kenji Asami, Toshiaki Murai, Kazuo Kuwata : Synthesis of 9-substituted 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole derivatives and evaluation of their anti-prion activity in TSE-infected cells. *European journal of medicinal chemistry*. 46(11):5675-5679 (2011) (査読有) doi:10.1016/j.ejmech.2011.08.039
 20. Sanghera N, Correia BE, Correia JR, Ludwig C, Agarwal S, Nakamura HK, Kuwata K, Samain E, Gill AC, Bonev BB, Pinheiro TJ : Deciphering the Molecular Details for the Binding of the Prion Protein to Main Ganglioside GM1 of Neuronal Membranes. *Chemistry & biology*. 18(11):1422-1431 (2011) (査読有) doi:10.1016/j.chembiol.2011.08.016
 21. 石川 岳志, 石倉 孝一, 桑田一夫 : フラグメント分子軌道法プログラム「PAICS」と統合創薬プログラム「NAGARA」 *Molecular Science*. 5 (2011) (査読無) URL: http://j-molsci.jp/article/2011_1.html
- 〔学会発表〕(計 34 件)
1. 桑田一夫：メディカルシャペロンによるプリオン病の治療。プリオンに関する講演会，2014年03月18日～2014年03月18日，臨床研究情報センター
 2. 山口圭一、桑田一夫：X線自由電子レーザーによるアミロイド線維の一分子構造解析を目指して。第三回岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム，2014年03月18日～2014年03月18日，岐阜大学医学部
 3. 桑田一夫：プリオン蛋白質が形成するアミロイド線維の構造とダイナミクス。「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班プリオン班」「ブ

- リオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」平成 25 年度合同研究報告会, 2014 年 01 月 20 日~2014 年 01 月 21 日, アルカディア市ヶ谷
4. フリード・オスマン、桑田一夫: Logical design of small molecules for the differentiation of induced pluripotent stem (iPS) cells. 第 7 回武田科学振興財団薬科学シンポジウム, 2014 年 01 月 15 日~2014 年 01 月 19 日, 武田薬品研修所
 5. フリード・オスマン、桑田一夫: Structure-based drug design of small molecules for the differentiation of induced pluripotent stem (iPS) cells. Small RNAs to Stem Cells & Epigenetic Reprogramming Asia-2013 Meeting, 2013 年 11 月 25 日~2013 年 11 月 26 日, 東京大学 本郷キャンパス
 6. 桑田一夫: Application アミロイド 2. X-FEL 第 2 回会合, 2013 年 08 月 08 日~2013 年 08 月 09 日, 独立行政法人理化学研究所 池之端研究棟セミナー室
 7. 山口圭一、鎌足雄司、福岡万佑子、宮地礼司、桑田一夫: Nearly reversible conformational change of H2 amyloid fibrils as revealed by pH-jump experiments. Asian Pacific Prion Symposium 2013, 2013 年 07 月 21 日~2013 年 07 月 22 日, ハウステンボス
 8. 桑田一夫: Medical chaperone- a novel strategy for the logical drug design for prion diseases. Asian Pacific Prion Symposium 2013, 2013 年 07 月 21 日~2013 年 07 月 22 日, ハウステンボス
 9. 桑田一夫: Logical design of a medical chaperone for prion diseases. 韓国蛋白質学会, 2013 年 06 月 17 日~2013 年 06 月 19 日, 大田広域市, 韓国
 10. 山口圭一、鎌足雄司、福岡万佑子、宮地礼司、桑田一夫: ダブル pH ジャンプによる H2 アミロイド線維のほぼ可逆的な構造変化. 第 13 回蛋白質科学会年会, 2013 年 06 月 12 日~2013 年 06 月 14 日, とりぎん文化会館
 11. 桑田一夫: MEDICAL CHAPERONE - A NOVEL STRATEGY FOR THE LOGICAL DRUG DESIGN. DRUG DISCOVERY & THERAPY WORLD CONGRESS 2013, 2013 年 06 月 02 日~2013 年 06 月 08 日, Boston, USA
 12. 桑田一夫: 論理的創薬から治験薬 GMP へ.
 - 岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会 & 岐阜超高磁場 NMR 利用研究会 (招待講演), 2013 年 03 月 21 日~2013 年 03 月 21 日, 岐阜大学医学部
 13. 桑田一夫: プリオン病新規治療薬 P092 の開発について. プリオン病研修会 (招待講演), 2013 年 02 月 27 日~2013 年 02 月 27 日, ノーベルファーマ株式会社
 14. 桑田一夫: メディカルシャペロンと抗プリオン物質の分類. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」合同研究報告会, 2013 年 01 月 21 日~2013 年 01 月 22 日, アルカディア市ヶ谷
 15. 桑田一夫: Relaxation Matrix and Prion. 蛋白研セミナー「International Workshop on Pharmaceutical NMR-Nucleic Acids and Prion Protein-」, 2012 年 10 月 30 日~2012 年 10 月 30 日, 大阪大学蛋白質研究所
 16. Tomoaki Takemura, Tomohiko Urushisaki, Yoko Araki, Kenji Ichihara, Kazuo Kuwata: Basic study on the anti-influenza effects of Brazilian green propolis extracts. APIMONDIA APIMEDICA-APIQUALITY INTERNATIONAL FORUM, 2012 年 10 月 22 日~2012 年 10 月 25 日, Zhenjiang, China
 17. Hiromi Kuwata: HOME CARE OF CHILDREN WITH FOP (FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA). The 4th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS), 2012 年 10 月 06 日~2012 年 10 月 09 日, Istanbul, Turkey
 18. 桑田一夫: X線回折・NMR 融合アミロイド線維イメージング. X-FEL 第 1 回会合, 2012 年 09 月 18 日~2012 年 09 月 19 日, 理化学研究所 播磨研究所 放射光科学総合研究センター
 19. Yuji O. Kamatari: Characterization of anti-prion compounds according to the binding properties to the prion protein.. The 26th Annual Symposium, 2012 年 08 月 05 日~2012 年 08 月 08 日, San Diego, USA
 20. 桑田一夫: プリオン蛋白質のコンフォメーションスイッチと核依存性複製機構. 東京医科歯科大学特別講義 (招待講演), 2012 年 06 月 19 日~2012 年 06 月 19 日, 東京医科歯科大学

21. 桑田一夫：特殊及び一般形態形成理論-非可換外科学入門-. 慶應義塾大学講演 (招待講演), 2012年05月26日~2012年05月26日, 慶應義塾大学
22. 桑田一夫：自己複製する蛋白質'プリオン'の制御. 日本胎盤臨床研究会 (招待講演), 2012年05月20日~2012年05月20日, 東京ステーションコンファレンス
23. 桑田一夫：論理的創薬法の確立と抗プリオン化合物の創製 シーズ創製のための戦略的組織-人獣感染防御研究センター-. 臨床研究情報センター講演 (招待講演), 2012年04月11日~2012年04月11日, 臨床研究情報センター
24. 山口圭一：電界放出型透過電子顕微鏡によるアミロイド線維の観察. 第1回岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム「構造生物学・医学・論理的創薬の拠点構築を目指して」, 2012年3月23日, 岐阜大学医学部
25. 桑田一夫：論理的創薬に基づく疾患治療法の開発. 第1回岐阜構造生物学・医学・論理的創薬研究会シンポジウム「構造生物学・医学・論理的創薬の拠点構築を目指して」, 2012年3月23日, 岐阜大学医学部
26. 桑田一夫：論理的創薬に基づく疾患治療法の開発. 難治性疾患統合創薬PJ第11回セミナー, 2012年3月19日, 立命館大学 びわこ・くさつキャンパス
27. 桑田一夫：Mechanism of Medicinal Chaperone to Block the Prion's Pathogenic Conversion Process. 3rd Nagasaki Prion Symposium, 2012年1月29日, 長崎大学良順会館
28. 桑田一夫：量子ロボット医薬品の設計. 味の素株式会社招待講演, 2011年12月3日, 味の素株式会社イノベーション研究所
29. 桑田一夫：プリオン蛋白質のコンホメーションスイッチ. 第4回タンパク質の異常凝集とその防御・修復機構に関する研究会, 2011年11月10日, 京都大学原子炉実験所
30. 桑田一夫：プリオンは、何故、自己複製するか？. 大学院連合創薬医療情報研究科公開講座「先端を行く 連合創薬医療情報研究科」, 2011年9月27日, 岐阜薬科大学

31. 桑田一夫：Prion Dynamics and Logical Drug Design. Israel-Japan Joint Symposium on Biophysics "Protein Dynamics: From single molecules to whole cell", 2011年9月16日, 兵庫県立大学
32. 桑田一夫：立体構造進化と論理的創薬を担う岐阜大NMR拠点. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「先端的NMR拠点から生まれる新たな潮流：最新成果, 役割, 利用」, 2011年7月28日-29日, 大阪大学蛋白質研究所
33. 桑田一夫：Regulating the Prion Conformation by Logical Drug Design. Asian Pacific Prion Symposium 2011, 2011年7月10日~2011年7月11日, ホテルマロウド軽井沢
34. 山口圭一：マウスプリオン蛋白質のアミロイド線維形成を促進する超音波パワーの定量. Asian Pacific Prion Symposium 2011, 2011年7月10日~2011年7月11日, ホテルマロウド軽井沢

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 1 件)

名称：抗プリオン化合物のマレイン酸塩及其の製造方法、並びにその医薬組成物
発明者：桑田一夫
権利者：国立大学法人岐阜大学
種類：特許
番号：特願 2014-23838
出願年月日：2014年2月10日
国内外の別：国内

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

桑田 一夫 (KUWATA, Kazuo)
岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・教授
研究者番号：00170142

(2) 研究分担者

鎌足 雄司 (KAMATARI, Yuji)
岐阜大学生命科学総合研究支援センター・助教
研究者番号：70342772