

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390142

研究課題名(和文) アルブミン微粒子を担体としたNOトラフィックナノ医薬の開発と集学的癌治療への応用

研究課題名(英文) The NO conjugated-albumin nanoparticles for the application to multidisciplinary cancer treatment

研究代表者

丸山 徹 (Maruyama, Toru)

熊本大学・薬学部・教授

研究者番号：90423657

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円、(間接経費) 4,230,000円

研究成果の概要(和文)：シグナル分子でユニークかつ多様な生物活性を有する一酸化窒素(NO)は、癌治療においてもその応用が切望されている。しかしながらNOは、低分子のガス分子であるため、何らかの方法で、NOの体内動態を制御することが必要不可欠である。本研究では、生体内のNOのキャリアとして存在しているアルブミン(HSA)を担体としてNOのデリバリーシステムを構築することで、癌治療、中でも高分子抗癌剤の移行性を増強させるようなNO付加HSAの作製に成功した。本知見は、抗癌剤の副作用の軽減や、医療経済的にも貢献するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The enhanced permeability and retention (EPR) effect is a unique phenomenon of solid tumors related to their anatomical and pathophysiological differences from normal tissues, served as a basis for development of macromolecular anticancer therapy. Although many factors that affect vascular permeability in tumors have been identified, some parts of tumors do not exhibit the EPR effect and show less accumulation of macromolecules than other parts. We previously developed S-nitrosated HSA-Dimer (SNO-HSA-Dimer) as an enhancer of the EPR effect by applying nitric oxide (NO)-releasing agents in tumors selectively. In this study, we performed the effect of SNO-HSA-Dimer on the anti-tumor effect of two macromolecular anti-tumor drugs in C26 tumor-bearing mice. Intriguingly, SNO-HSA-Dimer inhibited the side effects of Doxil; through augmenting the EPR effect.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：DDS アルブミン 一酸化窒素 癌治療

### 1. 研究開始当初の背景

癌は我が国の死因の第一位であり、国民の生命や健康にとって重大な問題となっている。分子標的治療薬の登場により、癌治療は以前に比べて多様な選択肢を利用できる状況が整いつつあるが、依然として十分な治療効果が得られていない。そのため、新規癌治療法、特に集学的治療への応用が期待できる薬剤の開発は、ヘルスケア対策において緊急かつ最重要課題の一つである。癌治療戦略は、化学療法、放射線療法、外科療法が主流であるが、これらの課題として、抗癌剤の腫瘍組織に対する低い選択性と蓄積性、化学療法や放射線療法に対する耐性あるいは抵抗性などがある。つまり、従来法の限界を克服するためには、腫瘍組織への選択的移行や優れた蓄積性を示す新規抗癌剤に加えて、既存の化学療法及び放射線増感療法に対する多機能な補助剤の開発が望まれている。

シグナル分子である NO はユニークで多様な生物活性を有しており、生体の病態生理学上の様々な現象で中心的な役割を担っている。興味深いことに、高濃度の NO はアポトーシスの誘導による細胞傷害性を示す。加えて、NO は腫瘍細胞内の低酸素状態や酸化ストレス、あるいは血管拡張性の低下等、抗癌剤の多剤耐性や放射線治療抵抗の原因となる微環境を改善する。そのため、NO 補充療法は既存療法に対して増感作用を有することが、基礎研究のみならず臨床研究からも明らかにされつつある。実際、ニトログリセリンによる NO 補充療法を既存の抗癌剤に組み合わせた併用療法（医師主導型臨床試験）が実施されている。つまり、腫瘍組織において高濃度の NO を持続的に放出することができれば、従来にないユニークかつ多面的な抗腫瘍効果を発揮する可能性を秘めている。

しかしながら、NO の場合、単独では生体内寿命が短い上、標的臓器への集積が乏しいなど体内動態における課題を残しており、これが臨床応用におけるボトルネックとなっている。

### 2. 研究の目的

上記背景を踏まえると、癌治療における NO 補充療法を実用化するためには、NO の体内動態を適切に制御することができるドラッグデリバリーシステム（DDS）の担体が必要不可欠である。そこで本研究の目的を『アルブミン微粒子を担体とした NO トラフィックナノ医薬の開発』とした。血漿由来の HSA は古くから臨床現場で繁用されてきたが、昨今、遺伝子組換えアルブミンが臨床現場で使用されるようになった。HSA は生体分解性に優れ、免疫原性、変異原性が少なく、優れた血中滞留性を有しているため、血漿増量剤以外にも体内動態が問題となる抗癌薬の DDS 担体としての応用が鋭意検討されてきた。特に、アルブミン微粒子体の開発と臨床応用が活発に行われており、最近ではタキ

サン系抗癌剤を封入したアルブミンナノカプセル製剤（アブラキサン®）が上市されている。我々も、遺伝子組換えによる HSA ダイマーの高収率調製法を開発し、これを原料とすることで、既存法よりも簡便かつ効率良く均一性に富んだ HSA ナノ粒子を作製する方法を見出している。加えて、NO 分子を 6.6 個導入した Poly-SNO-HSA を作製し、アポトーシス誘導による抗腫瘍作用を癌細胞及び担癌モデル動物により実証している。

### 3. 研究の方法

今回の NO 付加 HSA ナノ粒子は、(1)SH 基導入に伴う高い NO 付加率、(2)ポリエチレングリコール（PEG）修飾による NO の放出制御、(3)既存の抗癌剤の内封・結合（マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）認識配列含有リンカーによる放出制御）、(4)高い腫瘍蓄積性（Enhanced permeation and retention（EPR）効果、gp60 による腫瘍血管内皮への取り込み、腫瘍組織への血流増大）といった製剤及び動態特性を有し、殺細胞効果、化学療法の増感・耐性克服作用、放射線治療の増感効果等、集学的癌治療で求められる機能を十分に備えている。

具体的な作製方法は、以下の通りである。

組換え型 HSA ダイマーの作製：

pPIC9 ベクター上のアルコールオキシゲナーゼ 1 プロモーター下流に、ポリペプチドリナー（GGGGS）<sub>2</sub> で融合した HSA ダイマーの cDNA を挿入する。発現ベクターを *Pichia pastoris*（GS115）に挿入して形質転換を行う。これを経時的にメタノールを添加した BMMY 培地で培養後、培地上清より 60% 硫酸分画で濃縮した培地上清を、陰イオン交換及び疎水性相互作用クロマトグラフィーで処理後、ゲルろ過カラムで分離して目的とする HSA ダイマーを精製する。次いで、還元・非還元 SDS-PAGE 及び CD スペクトルにより HSA ダイマーの純度を検定する。なお、既存の組換え型アルブミン製剤と同等の収率を目標とする。

HSA ナノ粒子の作製と評価：

HSA ダイマーを還元剤で処理してタンパク質分子内のジスルフィド（S-S）結合を切断した後、溶液の pH と温度を制御しながらナノ粒子を調整する。次いで、酸化剤処理により HSA 分子間でジスルフィド結合を再形成させ、ナノ重合体を作製する。ナノカプセルの調整は、HSA ダイマーを原料とし、それを上述したように S-S 結合を切断した後、コアソルベーション法で行う。これらの HSA ナノ粒子とステアリル R8 を混合し、後者で HSA の分子表面を修飾することにより細胞透過型 HSA ナノ粒子を調整する。ステアリル R8 は HSA 1 分子当たり 5.4 分子結合している。この表面修飾 HSA ナノ粒子が未修飾体に比べて優れた細胞透過性を獲得することが腫瘍細胞を用いた予備検討で見出されている。

HSA ナノ粒子への NO 及び抗癌剤の付

加：

で作製したナノ粒子の分子表面のリジン残基を、イムノチオランで修飾してNOの抱合部位であるSH基を新たに導入する。さらにNOの放出を制御するために粒子表面をPEG化する。常法によりPEG化修飾度を評価する。NO抱合化は有機ニトロソ化剤（イソアミル亜硝酸）による緩和な条件下で行い、そのNO抱合率はHPLCで定量する。予備的知見ではあるが、HSAナノ粒子のNO付加率を算出したところ、新たに導入されたSH基のほぼ100%、つまりナノ粒子一分子当たり30分子以上のNO付加に成功している。HSAナノ粒子の変異原性はゲル内沈降反応試験により評価する。

NO付加HSAナノ粒子のin vitro抗腫瘍活性評価：

ラット腹水癌由来細胞（LY-80）及びマウス結腸癌由来細胞（C26）に対する各種NO付加HSAナノ粒子の細胞傷害性を、1)細胞内NO集積性、2)MTT assay、3)乳酸脱水素酵素濃度推移から評価する。また、この効果がNOによるアポトーシス導入に起因していることを、1)ミトコンドリア膜電位、2)Caspase-3活性、3)DNA断片化の検出により総合的に実証する。また、これらの効果を細胞非透過型と細胞透過型ナノ粒子間でも比較する。さらに、細胞内ROS検出プローブであるCM-H<sub>2</sub>DCFDAを用い、アポトーシス誘導がNOによる腫瘍細胞内の酸化ストレス亢進に依存していることを検討する。同様な検討をで示した抗癌剤を封入・結合したNO付加ナノ粒子でも行い、抗癌剤の腫瘍細胞内濃度及び殺細胞効果を両者で比較することによりin vitroにおける併用効果を明らかにする。

NO付加HSAナノ粒子の体内動態解析：

健全及び担癌モデル動物（ラットあるいはマウス）に放射ラベル化（<sup>125</sup>I及び<sup>111</sup>In）したナノ粒子を静脈内投与し、その体内動態及び腫瘍蓄積性を検討する。同時に、NOや内封・結合している抗癌剤の血中動態、腫瘍組織蓄積性を評価する。その際、NO濃度測定はNO自身とその酸化物（NO<sub>2</sub>、NO<sub>3</sub>）を合計して見積もる。また、これらの結果に基づき、PEGサイズ及び修飾度の最適化を行う。

NO付加HSAナノ粒子のin vivo抗腫瘍活性評価：

In vivoでの抗腫瘍活性は1)腫瘍サイズ、2)免疫組織染色、3)血液生化学分析により評価する。

1)腫瘍サイズ；LY-80を大腿部皮下に移植した担癌ラットとC26細胞を背部皮下に移植したC26移植担癌マウスに対して、NO付加HSAナノ粒子（10 μmol/5ml/kg）を7~10日間連続で投与して、経時的に腫瘍体積の縮小効果を検討する。2)免疫組織染色；担癌動物の癌組織切片をTUNEL染色し、アポトーシス誘導効果について評価する。3)血液生化学分析；の実験動物から経時的に血

液をサンプリングし、腫瘍マーカー（アルカリフォスファターゼ、CEA、CA19-9、1-酸性糖タンパク質）を測定して抗腫瘍効果を明らかにする。同様な検討を抗癌剤封入・結合したNO付加ナノ粒子でも検討し、両者の結果を比較する。

#### 4. 研究成果

組換え型HSAダイマーならびに、HSAナノ粒子の作製に成功し、in vivoにて使用できるスケールでの培養・精製系を確立させた。NO付加に関しても、NO定量系により、ロット間でのバラツキ等を極力少なくするように制限して、実験に供与するシステムを構築した。

次に、NO付加HSAダイマーのin vitro抗腫瘍活性を評価した。興味深いことに、NO付加HSAダイマーは、そのNO付加特性に従い、抗腫瘍効果を発揮した。具体的には、HSAダイマーに多分子のNO（13 mol NO/mol HSAダイマー）を付加したPoly-SNO-HSA Dimerは、10<sup>-6</sup> M程度からマウス結腸癌由来細胞（C26）に対して、細胞毒性を示した。その一方で、HSAダイマーに2分子のNOを付加したMono-SNO-HSA Dimerは、10<sup>-4</sup> M程度から細胞毒性を示した。NOの濃度で添加しているにもかかわらず、その濃度差は、100倍であった。おそらく、HSAモノマーの際にも見られた機序であるProtein Disulfide Isomeraseの積極的なNO取り込みがPoly-SNO-HSA Dimerにおいて働いたと考えられる。この結果は、細胞内NO量、WST-8による細胞生存率、LDHによる死細胞数の定量のデータから裏付けされた。

次に、NO付加HSAダイマー（Mono-SNO-HSA Dimer）のin vivoにおける体内動態を解析した。その結果、Mono-SNO-HSA Dimerは、Monomerと比較して、血中滞留性に優れているだけでなく、腫瘍への集積性も増大していることが確認された。また、その腫瘍集積性の増大効果は、NO付加により増強されていたことから、Mono-SNO-HSA DimerのNOによるEPR効果の増強が認められた。この現象は、極めて興味深い。NOによるEPR効果の増強が自身の移行性にも影響するという事は、このタイミングで、併用する高分子抗癌剤の移行性をも、変動させうる能力があるということを示すものである。（Figure. 1）

実際に我々は、このEPR効果の増強が、NOによって起こっているのかを検討するため、腫瘍内のNO代謝物の測定を行った。その結果、Mono-SNO-HSA Dimerの投与により、腫瘍内のNO代謝物の有意な上昇が見られ、他の臓器では認められなかった。また、比較対照群として投与した低分子のNOドナーであるニトロソグルタチオンなどでは、そのような腫瘍内のNO代謝物の上昇は認められなかった。

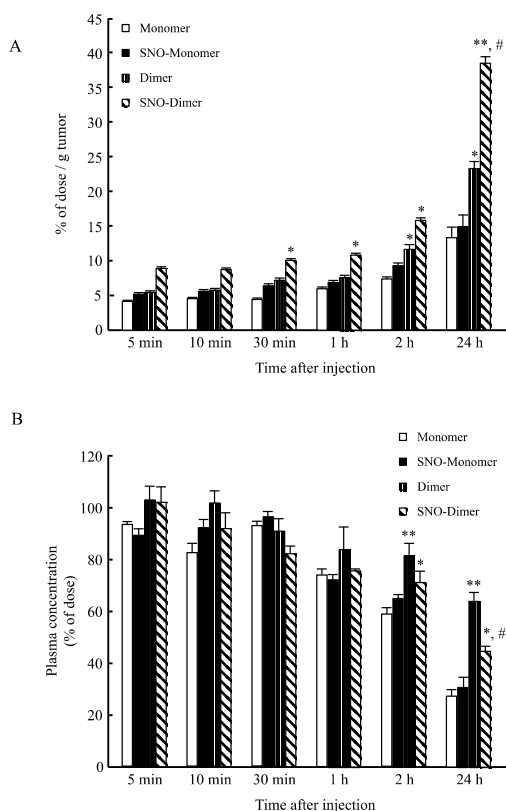


Figure 1. 担癌マウスにおけるSNO-HSA Dimerの腫瘍移行性と血中滞留性

さらに、エバンスブルーを用いた EPR 効果の定量を行ったところ、Mono-SNO-HSA Dimer の投与により、3倍以上の EPR 効果の増強が観察された。

そこで実際に、併用薬として高分子抗癌剤のモデル化合物である HPMA-ZnPP を用いて、この高分子抗癌剤の移行性を変動させるか否かを検討した。その結果、HPMA-ZnPP の抗腫瘍効果を Mono-SNO-HSA Dimer の投与により有意に増強することが明らかとなった。その際の HPMA-ZnPP もまた、3倍程度増加していた。

最後に臨床で使用されている高分子抗癌剤であるドキシルやアブラキサンを併用薬として検証した。C26 担癌モデルにおいて、Mono-SNO-HSA Dimer の投与により、ドキシルやアブラキサンの両薬剤ともに移行性増大を介した抗腫瘍効果の増大が認められた。興味深いことに、腫瘍部位への移行性増大に伴い、その他への臓器分布量が減少し、副作用の1つである白血球減少等の副作用減弱も認められた。

今後、難治性の癌モデルや他の動物種でも同様な効果が得られるかを検討して行く予定である。

## 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 15 件)

1. Ishima Y, Fang J, Kragh-Hansen U, Yin H, Liao L, Katayama N, Watanabe H, Kai

T, Suenaga A, Maeda H, Otagiri M, Maruyama T. Tuning of Poly-S-Nitrosated Human Serum Albumin as Superior Antitumor Nanomedicine. J Pharm Sci. (査読有) 2014 May 20. doi:10.1002/jps.24020.

2. Tanaka R, Ishima Y, Maeda H, Kodama A, Nagao S, Watanabe H, Chuang VT, Otagiri M, Maruyama T. Albumin Fusion Prolongs the Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Thioredoxin in Mice with Acetaminophen-Induced Hepatitis. Mol Pharm. (査読有) 2014 Mar 10. doi: 10.1021/mp400690v

3. Ishima Y, Kragh-Hansen U, Maruyama T, Otagiri M. Poly-s-nitrosated albumin as a safe and effective multifunctional antitumor agent: characterization, biochemistry and possible future therapeutic applications. Biomed Res Int. (査読有) 2013;2013:353892. doi: 10.1155/2013/353892.

4. Ishima Y, Shinagawa T, Yoneshige S, Kragh-Hansen U, Ohya Y, Inomata Y, Kai T, Otagiri M, Maruyama T. UW solution improved with high anti-apoptotic activity by S-nitrosated human serum albumin. Nitric Oxide. (査読有) 2013 Apr 1;30:36-42. doi: 10.1016/j.niox.2013.01.004.

5. Ishima Y, Hara M, Kragh-Hansen U, Inoue A, Suenaga A, Kai T, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T. Elucidation of the therapeutic enhancer mechanism of poly-S-nitrosated human serum albumin against multidrug-resistant tumor in animal models. J Control Release. (査読有) 2012 Nov 28;164(1):1-7. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.10.003.

6. Ishima Y, Hoshino H, Shinagawa T, Watanabe K, Akaike T, Sawa T, Kragh-Hansen U, Kai T, Watanabe H, Maruyama T, Otagiri M. S-guanlylation of human serum albumin is a unique posttranslational modification and results in a novel class of antibacterial agents. J Pharm Sci. (査読有) 2012 Sep;101(9):3222-9. doi: 10.1002/jps.23143.

7. Ishima Y, Chen D, Fang J, Maeda H, Minomo A, Kragh-Hansen U, Kai T,

- Maruyama T, Otagiri M. S-Nitrosated human serum albumin dimer is not only a novel anti-tumor drug but also a potentiator for anti-tumor drugs with augmented EPR effects. *Bioconjug Chem.* (査読有) 2012 Feb 15;23(2):264-71. doi: 10.1021/bc2005363.
8. Ishima Y, Yoshida F, Kragh-Hansen U, Watanabe K, Katayama N, Nakajou K, Akaike T, Kai T, Maruyama T, Otagiri M. Cellular uptake mechanisms and responses to NO transferred from mono- and poly-S-nitrosated human serum albumin. *Free Radic Res.* (査読有) 2011 Oct;45(10):1196-206. doi: 10.3109/10715762.2011.606814.
- [学会発表](計 41 件)
1. アルブミン-チオレドキシン誘導体による薬剤性急性腎障害の発症予防と機序解明  
小玉あずさ、渡邊博志、田中遼大、田中寿絵、異島優、深川雅史、小田切優樹、丸山徹 第 35 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2013/11/21-22(東京大学本郷キャンパス)
  2. 遺伝子組換え型糖鎖付加アルブミンによるクッパー細胞選択的チオール送達は急性肝障害を改善する  
前田仁志、平田憲史郎、渡邊博志、異島優、末永綾香、小田切優樹、丸山徹 第 35 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2013/11/21-22(東京大学本郷キャンパス)
  3. Therapeutic impact of human serum albumin-thioredoxin fusion protein, long-acting anti-oxidative and anti-inflammatory modulator, against acetaminophen-induced acute liver failure  
Ryota Tanaka, Hitoshi Maeda, Azusa Kodama, Hiroshi Watanabe, Yu Ishima, Toru Maruyama and Masaki Otagiri Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2013 (Jeju, Korea)2013/11/21-22 (Ramada Plaza Jeju Hotel)
  4. A human serum albumin-thioredoxin fusion protein prevents experimental contrast-induced nephropathy  
Hiroshi Watanabe, Azusa Kodama, Ryota Tanaka, Hisae Tanaka, Victor Tuan Giam Chuang, Yu Ishima, Masafumi Fukagawa, Masaki Otagiri, Toru Maruyama Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2013 (Jeju, Korea)2013/11/21-22 (Ramada Plaza Jeju Hotel)
  5. Poly-S-nitrosated Human Serum Albumin inhibits the Expression of P-glycoprotein Transporter in Human Multidrug-resistant Tumor  
Yu Ishima, Marie Hara, Hiroshi Watanabe, Masaki Otagiri, Toru Maruyama The 5th Asian Arden conference 2013/8/6-7 (Aichi Gakuin University)
  6. A human serum albumin-thioredoxin fusion protein prevents experimental contrast-induced nephropathy  
Azusa Kodama, Hiroshi Watanabe, Ryota Tanaka, Hisae Tanaka, Victor Tuan Giam Chuang, Yohei Miyamoto, Yu Ishima, Masafumi Fukagawa, Masaki Otagiri, Toru Maruyama The 5th Asian Arden conference 2013/8/6-7 (Aichi Gakuin University)
  7. Long-acting human serum albumin-thioredoxin fusion protein suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis progression  
Ryota Tanaka, Hiroshi Watanabe, Yu Ishima, Masaki Otagiri, Toru Maruyama The 5th Asian Arden conference 2013/8/6-7 (Aichi Gakuin University)
  8. Kupffer cell selective delivery of thiols by genetically engineered mannosylated-albumin as a new therapeutic strategy for hepatitis  
Hitoshi Maeda, Hiroshi Watanabe, Yu Ishima, Masaki Otagiri, Toru Maruyama The 5th Asian Arden conference 2013/8/6-7 (Aichi Gakuin University)
  9. 高分子抗癌剤の腫瘍集積性を高める S-ニトロソ化アルブミンダイマーの EPR 効果増強作用  
異島優、方軍、前田浩、渡邊博志、小田切優樹、丸山徹 第 13 回日本 NO 学会学術集会 2013/6/28-29 (沖縄県医師会館)
  10. 尿毒症物質インドキシル硫酸の生物活性に及ぼす活性酸化窒素種の影響  
成底 徹、異島優、小谷俊介、中島 誠、渡邊博志、小田切優樹、丸山徹 第 13 回日本 NO 学会学術集会 2013/6/28-29 (沖縄県医師会館)
  11. クッパー細胞選択的チオール送達によるアセトアミノフェン肝障害治療法の開発

- 前田 仁志、平田 憲史郎、渡邊 博志、異島 優、末永 綾香、小田切 優樹、丸山 徹 日本薬学会第 28 年会 2013/5/23-5/25 (愛知、ウインクあいち)
12. アルブミン-チオレドキシリン融合体によるシスプラチン腎症予防効果  
小玉あずさ、田中遼大、渡邊博志、異島優、深川雅史、小田切優樹、丸山 徹 日本薬学会第 28 年会 2013/5/23-5/25 (愛知、ウインクあいち)
13. 高分子抗癌剤の腫瘍集積性を高める S-ニトロソ化アルブミンダイマーの EPR 効果増強作用  
異島 優、方 軍、前田 浩、渡邊博志、小田切優樹、丸山 徹 日本薬学会第 28 年会 2013/5/23-5/25 (愛知、ウインクあいち)
14. アルブミン-チオレドキシリン融合蛋白質はヨード造影剤腎症の発症を予防する  
渡邊博志、小玉あずさ、田中遼大、田中寿絵、異島 優、深川雅史、小田切優樹、丸山 徹 日本薬学会第 28 年会 2013/5/23-5/25 (愛知、ウインクあいち)
15. 骨髄標的化エリスロポエチンの製剤設計と腎性貧血治療への応用  
丸山徹、宮崎裕理、田口和明、渡邊博志、宗 慶太郎、田中元子、松下和孝、深川雅史、小田切優樹 日本薬学会第 28 年会 2013/5/23-5/25 (愛知、ウインクあいち)
16. S-ニトロソ化アルブミンにより抗アポトーシス効果を付与した改良型臓器保存液の開発  
異島優、品川拓也、米重梓二、甲斐俊哉、赤池孝章、小田切優樹、丸山徹 第 12 回日本 NO 学会学術集会 2012 年 6 月 29 日-30 日 神戸国際会議場
17. S-ニトロソ化アルブミンダイマーは EPR 効果を増強する  
井上亜希、異島優、方軍、前田浩、小田切優樹、渡邊博志、丸山徹 日本薬学会第 27 年会 2012 年 5 月 24 日-5 月 26 日 神戸国際会議場
18. Poly-SNO-アルブミンによる抗癌剤耐性克服効果と機序解明  
異島優、原茉莉絵、末永綾香、甲斐俊哉、渡邊博志、小田切優樹、丸山徹 日本薬学会第 132 年会 2012 年 3 月 28 日-31 日 北海道大学
19. 臓器移植保存液としての S-ニトロソ化

#### アルブミンの有用性評価

品川 拓也、異島 優、米重 梓二、末永 綾香、渡邊 博志、丸山 徹、小田切 優樹 第 18 回日本血液代替物学会年次大会 2011 年 10 月 27 日-10 月 28 日 北海道大学

20. Mono-SNO-HSA と Poly-SNO-HSA による細胞内 NO 輸送機構の解明  
異島 優、原 茉莉絵、末永 綾香、甲斐 俊哉、丸山 徹、小田切 優樹 第 11 回日本 NO 学会学術集会 2011 年 5 月 13 日-5 月 14 日 昭和薬科大学

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ  
<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/Yakuzai/>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

丸山 徹 (Maruyama Toru)  
熊本大学・薬学部・教授  
研究者番号：90423657

##### (2) 研究分担者

異島 優 (Ishima Yu)  
熊本大学・薬学部・助教  
研究者番号：00457590

渡邊 博志 (Watanabe Hiroshi)  
熊本大学・薬学部・准教授  
研究者番号：70398220

小田切 優樹 (Otagiri Masaki)  
崇城大学・薬学部・教授  
研究者番号：80120145

##### (3) 連携研究者

なし