

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 5 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590549

研究課題名(和文)機能グリコミクスを利用したマイナーシアル酸のインフルエンザウイルス受容体評価

研究課題名(英文)Evaluation of a minor sialic acid as an influenza A virus receptor base on functional glycomics approach.

研究代表者

高橋 忠伸(Takahashi, Tadanobu)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：20405145

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：N-グリコリルノイラミン酸(Neu5Gc)はインフルエンザA型ウイルス(IAV)の受容体の一つと考えられてきた。しかし、Neu5Gc結合性を示す多くのヒトIAVおよびウマIAVは、ヒト由来細胞にNeu5Gcを発現させたとき感染が抑制された。Neu5Gcは赤肉やミルクなどの食物からヒト細胞に取り込まれる。ヒト細胞に存在するNeu5Gcは多くのIAVに対して感染防御に機能しているかもしれない。

研究成果の概要(英文)：N-glycolylneuraminic acid (Neu5Gc) is said to be one of influenza A virus (IAV) receptors. However, expression of Neu5Gc on human cells suppressed infection of most Neu5Gc-binding human IAVs and equine IAVs. Neu5Gc is exogenously incorporated into human cells from Neu5Gc-rich foods such as red meat and milk. Neu5Gc on human cells may be involved in infection defense against many IAVs.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・ウイルス学

キーワード：細胞 シアル酸 N-グリコリルノイラミン酸 インフルエンザウイルス

1. 研究開始当初の背景

インフルエンザ A 型ウイルス (IAV) は、宿主細胞膜上のシアル酸を受容体として認識する。シアル酸分子種は、5 位の炭素にアセチル基を有する *N*-アセチルノイラミン酸 (Neu5Ac) とグリコリル基を有する *N*-グリコリルノイラミン酸 (Neu5Gc) に大別される。ヒトのみが Neu5Gc 合成酵素遺伝子を欠失しているために Neu5Gc の合成ができないが、IAV 増殖部位であるカモの腸管や、ウマおよびブタの気管には Neu5Gc が発現していることを示している。つまり、ヒト IAV の Neu5Gc 結合性は、ヒトへの感染には重要ではないが、他の動物への感染を促進するには充分であるものと考えられる。

新型ウイルスは、IAV の 8 本の分節状 RNA ゲノムがウイルス株間で交雑することによって発生する。特にブタは、 α 2-3 型と α 2-6 型シアロ糖鎖を両方持つことからトリおよびヒト IAV が感染しやすく、新型ウイルス発生現場である中間宿主と言われている。また、ブタの気管は Neu5Ac と Neu5Gc が同様な比率で存在することから、Neu5Gc に結合性を示す IAV はブタに感染しやすく、新型ウイルスの素になるものと予想される。このように Neu5Gc はカモ、ウマ、ブタ IAV の受容体であることが示唆されていた。

2. 研究の目的

IAV 受容体に関する大部分の研究は、Neu5Ac で行われてきた。本研究は、新型ウイルス発生に関与することが予想される Neu5Gc の IAV 結合性とインフルエンザウイルス受容体としての機能性、パンデミックとの関連性をウイルス学および糖鎖生物学的アプローチにより解析することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) Neu5Gc 発現細胞の探索：ウシ血清に含まれる Neu5Gc は、培養細胞に取り込まれることが知られている。そこで、いくつかのヒト由来を含む培養細胞のシアル酸分子種の存在比を HPLC で化学的に定量分析した。すべての有意差検定は *t* 検定を使用した。

(2) サル CMAH 遺伝子導入による Neu5Gc 発現ヒト細胞の作製：アフリカミドリザル腎 COS7 細胞からクローニングしたサル CMAH 遺伝子をヒト乳がん MCF7 細胞に発現させ、Neu5Gc 安定発現細胞を作製した。MCF7 細胞はカスパーゼ 3 遺伝子欠損によりアポトーシスが生じず、アポトーシスにより誘導されるウイルス増殖が起きないことが予想され、感染性 (受容体) の評価に適しているものと考えられる。Neu5Gc 発現細胞は、リアルタイム PCR による CMAH mRNA レベルの測定、抗 Neu5Gc 抗体 (ニワトリで作製済み) による染色でスクリーニングする。最終的に、細胞のシアル酸分子種は HPLC を用いて化学的

に定量分析した。CMAH 遺伝子発現にテトラサイクリン発現誘導システムを利用した。これで、CMAH 遺伝子導入細胞のクローン化後、ドキシサイクリン添加により、宿主細胞の Neu5Gc 発現を制御できるものと予想した。

(3) *N*-グリコリルマンノサミン (ManNGc) 添加による Neu5Gc 発現ヒト細胞の作製：Neu5Gc の前駆物質である ManNGc をヒト肺がん A549 細胞に添加し、代謝的に Neu5Gc 発現細胞を作製した。Neu5Gc の受容体機能が MCF7 細胞のみに限定されないことを示すために、別のヒト肺がん細胞である A549 細胞を使用した。

(4) Neu5Gc 発現ヒト細胞の IAV 感染実験：作製した Neu5Gc 発現ヒト細胞で、Neu5Gc 結合性を示すヒト IAV と Neu5Gc 結合性が高いことが知られるウマ IAV の感染性を検討した。

(5) ヘマグルチニン (HA) 遺伝子変異の導入により Neu5Gc 結合性を獲得させた IAV を使用した Neu5Gc 発現ヒト細胞の感染性比較：シアル酸結合分子であるウイルスタンパク質の HA で、A/Memphis/1/1971 の H3 型 HA は Neu5Gc 結合性がない。このアミノ酸番号 155 番目のスレオニンをチロシンへ置換することで、Neu5Gc 結合性を獲得させた遺伝子組換え IAV (T155Y) を作製した。このウイルスを用いて Neu5Gc 発現ヒト細胞の感染性を比較した。さらに、Neu5Gc の IAV 感染制御機構を、共焦点レーザー顕微鏡によるウイルス細胞侵入の観察や Neu5Gc 発現細胞膜抽出タンパク質のウイルス結合アッセイにより調査した。

(6) バキュロウイルス-タンパク質発現システムを利用した活性型サル CMAH の発現：サル CMAH 遺伝子を組み換えたバキュロウイルスを昆虫 Sf9 細胞に感染させて、CMAH タンパク質を取得する。CMAH は精製効率を上げるために、分泌型タンパク質に改変した。精製した CMAH の酵素活性を測定した。

4. 研究成果

(1) Neu5Gc 発現細胞の探索：使用したウシ血清は Neu5Ac : Neu5Gc = 96.91 : 3.09 であった。培養細胞の Neu5Ac : Neu5Gc 比は、IAV 培養で使用されるイヌ腎 MDCK 細胞で 99.86 : 0.14、ヒト肺がん A549 細胞で 98.76 : 1.24、ヒト咽頭がん Hep2 細胞で 98.85 : 1.15、ウマ初代腎 FHK 細胞で 92.53 : 7.47、特に Neu5Gc の存在比がほぼ 100% と報告されていたヒト骨肉種 MG63 細胞で 97.96 : 2.04 であった。Neu5Gc 含量の多い細胞は、ウマ細胞や報告されている MG63 細胞を含めて見られなかった。

(2) サル CMAH 遺伝子導入による Neu5Gc

発現ヒト細胞の作製：テトラサイクリン誘導システムを利用して、COS7 細胞からクローニングしたサル CMAH 遺伝子を、MCF7 細胞に導入した。CMAH 遺伝子安定発現細胞をクローニングした。ドキシサイクリン非添加時において、ある程度の CMAH mRNA 発現が見られたものの、ドキシサイクリン添加時には CMAH mRNA 発現量は約 2.2 倍になったため、以降の実験ではドキシサイクリンを添加した。当研究室で作成したニワトリ抗 Neu5Gc 抗体の結合が、蛍光顕微鏡下とフローサイトメーターの両方で CMAH 安定発現細胞に確認された (図 1)。シアル酸分子種を定量した。親 MCF7 細胞は Neu5Gc が 0.15、Neu5Ac が 1.90 nmol/mg protein であった。一方、CMAH 発現細胞は Neu5Gc が 1.71、Neu5Ac が 1.54 nmol/mg protein であった。CMAH の発現により、Neu5Ac がやや減少傾向が見られ、Neu5Gc は有意に増加した。

(3) ManNGc を添加したヒト細胞の Neu5Gc 発現：シアリダーゼ処理した A549 細胞に ManNGc を添加すると、Neu5Gc 発現量が有意に増加した (図 2)。

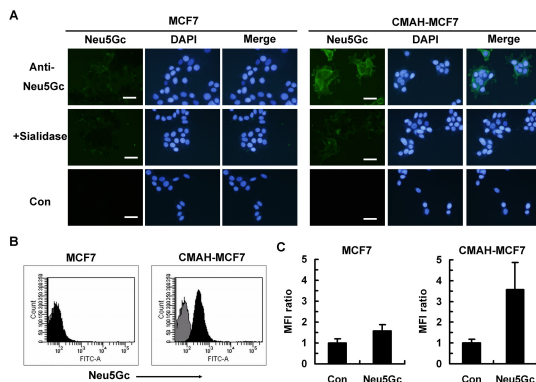


図 1 CMAH 安定発現細胞の抗 Neu5Gc 抗体結合。A、Neu5Gc 抗体の蛍光染色。B、抗 Neu5Gc 抗体のフリーサイトメトリー。C、フローサイトメトリーの平均蛍光強度 (MFI)。

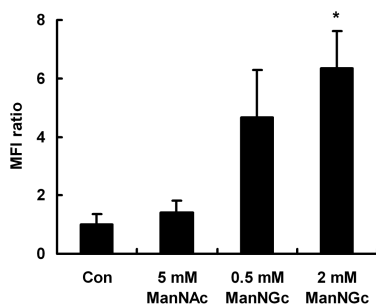


図 2 ManNGc 添加による Neu5Gc 発現。シアリダーゼ処理した A549 細胞に ManNGc を 3 日間添加した。抗 Neu5Gc 抗体により、Neu5Gc 発現量をフローサイトメーターにより定量した。N-アセチルマンノサミン (ManNAc) をコントロールに使用した。*、 $p < 0.01$ 。

(4) Neu5Gc 発現細胞のウイルス感染性：Neu5Gc 結合性のないヒト IAV の感染性は、Neu5Gc 発現細胞と親細胞の間で同程度であった (図 3A)。Neu5Gc 結合性を示すヒト IAV (図 3B) とウマ IAV (図 3C、3D) の感染性は、Neu5Gc 発現細胞で有意に低下した。

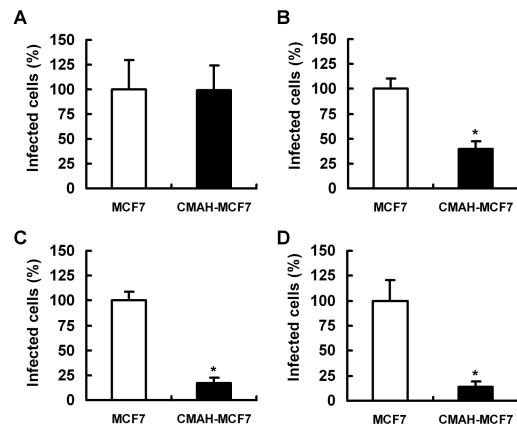


図 3 Neu5Gc 発現細胞における IAV 感染性。A、Neu5Gc 結合性のないヒト IAV (A/Memphis/1/1971 H3N2 株)。B、Neu5Gc 結合性を示すヒト IAV (A/Memphis/102/1972 H3N2 株)。C、ウマ IAV (A/equine/Fontainebleau/1/1979 H3N8 株)。D、ウマ IAV (A/equine/Tennessee/5/1986 H3N8 株)。親 MCF7 細胞、open column；Neu5Gc 発現 MCF7 細胞、closed column。*、 $p < 0.01$ 。

(5) ManNGc 添加細胞のウイルス感染性：Neu5Gc 結合性を示すヒト IAV、ウマ IAV の感染性は、ManNGc 添加細胞で有意に低下した (図 4)。

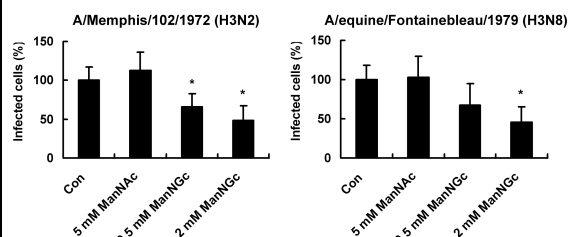


図 4 ManNGc 添加によるウイルス感染性の低下。ManNGc 添加により Neu5Gc を発現させた A549 細胞で、ヒト IAV (左図) とウマ IAV (右図) の感染細胞数をカウントした。コントロールとして何も添加しないもの (感染細胞数を 100% と設定) と ManNAc を添加したものを使用した。*、 $p < 0.01$ 。

(6) Neu5Gc 結合性を獲得させた HA を有する遺伝子組換え IAV の感染性：T155Y アミノ酸置換を導入したヒト IAV A/Memphis/1/1971 株の H3 型 HA は、Neu5Gc 結合性を獲得する。A/WSN/1933 株の 8 本の遺伝子の HA 遺伝子だけを、この HA 遺伝子に入れ換えた IAV を作製した。A/Memphis/1/1971 株の HA 遺伝子を持つ IAV

(WT) の感染性は細胞間で変わらなかった (図 5A、5B)。HA の 1 アミノ酸置換により Neu5Gc 結合性を獲得させた IAV (H155Y) の感染性は、Neu5Gc 発現細胞で低下した (図 5A、5C)。

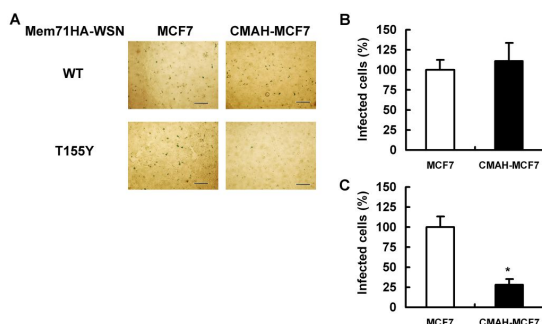


図 5 Neu5Gc 発現細胞における Neu5Gc 結合性を獲得させた IAV の感染性。A、Neu5Gc 結合性のない親 IAV 株 (WT) と Neu5Gc 結合性を示す IAV 株 (T155Y) の Neu5Gc 発現 MCF7 細胞における感染像。バーは 500 μ m。B、WT の感染性。C、T155Y の感染性。親 MCF7 細胞、open column; Neu5Gc 発現 MCF7 細胞、closed column。親 MCF7 細胞の感染細胞数を 100% とした。*、 $p < 0.01$ 。

(7) Neu5Gc 発現細胞におけるウイルスの細胞侵入: Neu5Gc 発現 MCF7 細胞において、WT の侵入が見られた。一方、T155Y は Neu5Gc 発現細胞表面の周囲に多く見られ、侵入の様子が明確に見られなかった (図 6)。

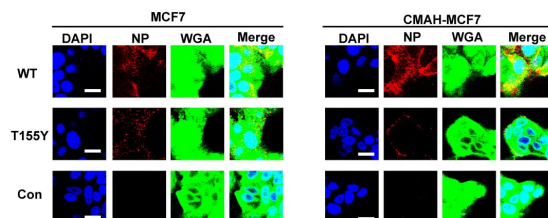


図 6 Neu5Gc 発現細胞におけるウイルス核タンパク質 (NP) の局在性。氷上でウイルスを細胞に吸着後、37 で 10 分置いた。細胞を固定化後に膜透過処理を行った。ウイルスは代表者が作成した抗 NP モノクローナル抗体 (赤) で染色し、細胞は WGA レクチン (緑) 核は DAPI (青) で染色した。バーは 10 μ m。

(8) Neu5Gc 発現細胞の表面膜抽出タンパク質のウイルス結合アッセイ: Neu5Gc 発現 MCF7 細胞と親細胞の表面膜抽出タンパク質を回収した。表面膜からのタンパク質であることの確認は、インテグリン $\beta 1$ の存在の有無で行った。SDS-PAGE 後に抗 Neu5Gc 抗体でイムノブロットングした。Neu5Gc 発現細胞のみにバンドが見られ、約 35 kDa と 95 kDa に高い反応が見られた (図 7A)。さらに、ウイルス結合アッセイを行った。両方の細胞ともに多くのウイルス結合バンドが確認されたが、抗 Neu5Gc 抗体の約 35 kDa のバンドで、Neu5Gc 発現細胞において T155Y の強い結合が見られた。このバンドにおいて、WT では

両細胞間で大きな差は見られなかった (図 7B)。

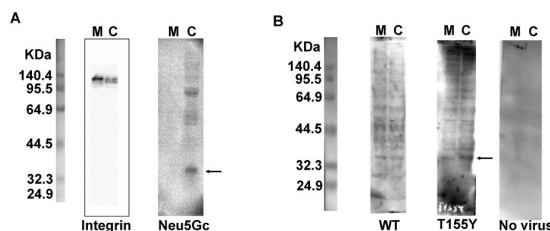


図 7 Neu5Gc 発現細胞の表面膜抽出タンパク質におけるウイルス結合アッセイ。親 MCF7 細胞 (M)、Neu5Gc 発現 MCF7 細胞 (C) から表面膜タンパク質を抽出した。抽出タンパク質は 10% ポリアクリルアミドの SDS-PAGE 後にブロットング膜に転写した。A、抗インテグリン $\beta 1$ 抗体 (左図) と抗 Neu5Gc 抗体 (右図) の反応。インテグリン $\beta 1$ は表面膜タンパク質のマーカー。B、WT と T155Y のウイルス結合アッセイ。WT、T155Y を反応させた。結合したウイルスは、代表者が作成した抗 H3 型 HA モノクローナル抗体で検出した。矢印は抗 Neu5Gc 抗体と T155Y が強く結合する約 35 kDa のバンドを示す。

(9) パキウイルス-タンパク質発現システムによる活性型サル CMAH の産生: サル CMAH の N 末端側に分泌タンパク質と精製タグをつけて分泌型タンパク質に改変した。これをパキウイルスに組み込み、昆虫 Sf9 細胞で培養上清に大量に発現させた。タグ-アフィニティー精製を行い、CMP-Neu5Ac を基質として反応させたとき、CMP-Neu5Ac の減少と CMP-Neu5Gc の増加を確認した。パキウイルス-タンパク質発現システムにより、活性を示すサル CMAH の生産に成功した (図 8)。

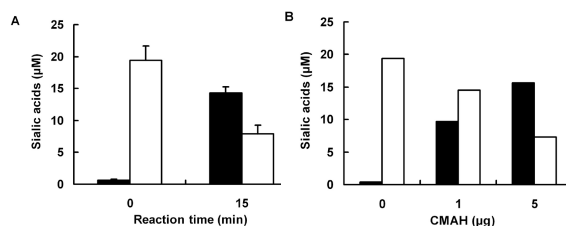


図 8 パキウイルス-タンパク質発現システムで生産した分泌型サル CMAH の活性。A、15 分間反応後のシアル酸分子種。B、CMAH 量に依存した Neu5Gc 生成の増加。Neu5Gc (closed column)、Neu5Ac (open column) は HPLC により定量した。

(10) 結論: 期待していた結果に反して、Neu5Gc 結合性を示すヒト IAV やウマ IAV にとって、ヒト細胞に発現させた Neu5Gc は受容体ではない結果を得た。さらに、感染を抑制する機能を示した。既に他のグループからブタ細胞に発現する Neu5Gc が、ブタウイルス感染を抑制する報告がある。今後、ヒト以

外の細胞で試験することで、この現象がヒト細胞のみに依らない普遍的なものであることを検証する必要がある。今回の結果は、Neu5Gc 結合性を示すヒト IAV は、Neu5Gc を発現する動物細胞に感染しにくいことになり、Neu5Gc はパンデミック発生には抑制的に作用することが示唆される。また、今回は試験したウイルス株数が少なかった。今回試験した株が、偶然、Neu5Gc に抑制的に作用することも考えられる。今後、ウイルス株を増やすことにより、Neu5Gc を受容体として利用できる株も発見されるかもしれない。

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)

主な論文 14 件を記載

Akira Minami, Tadamune Otsubo, Daisuke Ieno, Kiyoshi Ikeda, Hiroaki Kanazawa, Kosuke Shimizu, Ko Ohata, Tsunehiro Yokochi, Yuuki Horii, Hokuto Fukumoto, Risa Taguchi, Tadanobu Takahashi, Naoto Oku, Takashi Suzuki. Visualization of sialidase activity in mammalian tissues and cancer detection with a novel fluorescent sialidase substrate. PLoS One 9, e81941, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0081941, 査読有

Tadanobu Takahashi, Tatsuya Kawakami, Takashi Mizuno, Akira Minami, Yuko Uchida, Takehiko Saito, Shigeyuki Matsui, Makoto Ogata, Taichi Usui, Nongluk Sriwilaijaroen, Hiroaki Hiramatsu, Yasuo Suzuki, Takashi Suzuki. Sensitive and direct detection of receptor binding specificity of highly pathogenic avian influenza A virus in clinical samples. PLoS One 8, e78125, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0081941, 査読有

Mai Oba, Yayoi Ueno, Satoru Kitani, Takuya Hayakawa, Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Masayuki Sato, Kiyoshi Ikeda. Ferrier glycosylation reaction catalyzed by Bi(OTf)₃-montmorillonite K-10: efficient synthesis of 3,4-unsaturated sialic acid derivatives: synthesis and biological evaluation as inhibitors of human parainfluenza virus type 1. Heterocycles 89, 89-81, 2014, 査読有

Tadanobu Takahashi, Jiasheng Song, Takashi Suzuki, Yoshihiro Kawaoka. Mutations in NA that induced low

pH-stability and enhanced the replication of pandemic (H1N1) 2009 influenza A virus at an early stage of the pandemic. PLoS One 8, e64439, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0064439, 査読有

Takahashi T, Kawagishi S, Masuda M, Suzuki T. Binding kinetics of sulfatide with influenza A virus hemagglutinin. Glycoconj. J. 30, 709-716, 2013, doi: 10.1007/s10719-013-9477-7, 査読有

Tadanobu Takahashi, Masahiro Takaguchi, Tatsuya Kawakami, Takashi Suzuki. Sulfatide regulates caspase-3-independent apoptosis of influenza A virus through viral PB1-F2 protein. PLoS One 8, e61092, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0061092, 査読有

Tadamune Otsubo, Akira Minami, Haruna Fujii, Risa Taguchi, Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Fumiteru Teraoka, Kiyoshi Ikeda.

2-(Benzothiazol-2-yl)-phenyl- β -D-galactopyranoside derivatives as fluorescent pigment dyeing substrates and their application for the assay of β -D-galactosidase activities. Bioorg. Med. Chem. Lett. 23, 2245-2249, 2013, doi: 10.1016/j.bmcl.2013.01.043, 査読有

Reiko Nishino, Takuya Hayakawa, Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Masayuki Sato, Kiyoshi Ikeda. Syntheses of 2-Deoxy-2,3-didehydro-N-acetylneuraminic Acid Analogues Modified by α -Acylaminoamido Groups at the C-4 Position Using Isocyanide-Based Four-Component Coupling and Biological Evaluation as Inhibitors of Human Parainfluenza Virus Type 1. Chem. Pharm. Bull. 61, 69-74, 2013, doi: http://dx.doi.org/10.1248/cpb.c12-00834, 査読有

Tadanobu Takahashi, Chairul A. Nidom, Mai thi QuynhLe, Takashi Suzuki, Yoshihiro Kawaoka. Amino acid determinants conferring stable sialidase activity at low pH for H5N1 influenza A virus neuraminidase. FEBS Open Bio 2, 261-266, 2012, doi: 10.1016/j.fob.2012.08.007, 査読有

Tadanobu Takahashi, Kazuhiko Ito, Keijo Fukushima, Masahiro Takaguchi, Takuya Hayakawa, Yasuo Suzuki, Takashi Suzuki.

Sulfatide Negatively Regulates the Fusion Process of Human Parainfluenza Virus Type 3. *J. Biochem.* 152, 373-380, 2012, doi: 10.1093/jb/mvs080, 査読有

Hirokazu Yagi, Shinya Watanabe, Takashi Suzuki, Tadanobu Takahashi, Yasuo Suzuki, Koichi Kato. Comparative Analyses of N-Glycosylation Profiles of Influenza A Viruses Grown in Different Host Cells. *Open Glycoscience* 5, 2-12, 2012, doi なし, 査読有

Keijo Fukushima, Tadanobu Takahashi, Masahiro Takaguchi, Hiroo Ueyama, Seigo Ito, Yuuki Kurebayashi, Tomohiro Kawanishi, Jennifer L. Mckimm-Breschkin, Toru Takimoto, Akira Minami, Takashi Suzuki. Plaque formation assay for human parainfluenza virus type 1. *Biol. Pharm. Bull.* 34, 996-1000, 2011, doi: 10.1248/bpb.34.996, 査読有

Masahiro Takaguchi, Tadanobu Takahashi, Chika Hosokawa, Hiroo Ueyama, Keijo Fukushima, Takuya Hayakawa, Kazuhiko Itoh, Kiyoshi Ikeda, Takashi Suzuki. A single amino acid mutation at position 170 of human parainfluenza virus type 1 fusion glycoprotein induces obvious syncytium formation and caspase-3-dependent cell death. *J. Biochem.* 149, 191-202, 2011, doi: 10.1093/jb/mvq139, 査読有

Reiko Nishino, Kiyoshi Ikeda, Takuya Hayakawa, Tadanobu Takahashi, Takashi Suzuki, Masayuki Sato. Syntheses of 2-deoxy-2,3-didehydro-N-acetylneuraminic acid analogues modified by N-sulfonylamidino groups at the C-4 position and biological evaluation as inhibitors of human parainfluenza virus type 1. *Bioorg. Med. Chem.* 19, 2418-2427, 2011, doi: 10.1016/j.bmc.2011.02.010, 査読有

〔学会発表〕(計 81 件)

多数のため代表的な発表 5 件を記載

高橋忠伸: ウイルス感染における糖鎖の機能解明、第 59 回日本薬学会東海支部総会・大会(名古屋)、2013 年 7 月 6 日(招待講演)

高橋忠伸、川岸佐和子、鈴木 隆: インフルエンザウイルスの分泌型ヘマグルチニンの精製とスルファチド結合パラメータの測定、第 6 回 QCM 研究会(東京)、2012 年 8 月 23 日(招待講演)

Tadanobu Takahashi, Kazuhiko Ito, Keijo Fukushima, Masahiro Takaguchi, Takuya Hayakawa, Yasuo Suzuki, Takashi Suzuki. Sulfatide negatively regulates the fusion process of human parainfluenza virus type 3. 26th International Carbohydrate Symposium (Madrid, Spain), 26, July, 2012
高橋忠伸: インフルエンザウイルスおよびヒトパラインフルエンザウイルス感染におけるスルファチドの役割、日本農芸化学会中部支部第 163 回例会 若手シンポジウム(静岡)、2011 年 12 月 3 日(招待講演)

Tadanobu Takahashi, Masahiro Takaguchi, Chika Hosokawa, Hiroo Ueyama, Keijo Fukushima, Takuya Hayakawa, Kazuhiko Itoh, Kiyoshi Ikeda and Takashi Suzuki. A single amino acid mutation at position 170 of human parainfluenza virus type 1 fusion glycoprotein induces obvious syncytium formation and caspase-3-dependent cell death. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (IUMS2011, Sapporo), 13 September, 2011

〔図書〕(計 1 件)

高橋忠伸: 「糖鎖生物学を背景にしたウイルス研究」、研究戦略 YAKU 学-研究現場から臨床へ-、薬事日報、薬事日報社、pp. 8、2013 年 10 月 2 日刊

〔その他〕

ホームページ等

静岡県立大学 薬学部 生化学分野 HP
<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/~biochem/index.html>

静岡県立大学 薬学部 大学院薬学研究院 HP

<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/>

静岡県立大学 HP

<http://www.u-shizuoka-ken.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 忠伸 (TAKAHASHI, Tadanobu)
静岡県立大学薬学部・講師
研究者番号: 20405145

(2) 研究分担者

南 彰 (MINAMI, Akira)
静岡県立大学薬学部・助教
研究者番号: 80438192