

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24300170

研究課題名(和文)メッセンジャーRNAの生体内デリバリーシステム新規開発と疾患治療への応用

研究課題名(英文)Development of in vivo mRNA delivery system for treating diseases

研究代表者

位高 啓史 (Itaka, Keiji)

東京大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60292926

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：in vivo mRNA送達の実現を目標に、非ウイルス性mRNAナノキャリアの開発と疾患モデル動物による評価を行った。キャリアを構成するカチオン性ポリマー分子設計制御により、細胞内でのエンドソーム脱出能、生理的環境中でのキャリア安定性などパラメータを制御して、mRNAからのタンパク発現持続時間の制御可能なシステム開発の緒をつけた。マウスへのin vivo mRNA投与では、脊髄くも膜下腔への投与で、1週近いタンパク持続発現が得られた。また嗅覚神経障害モデルマウスへのBDNF発現mRNAの投与により、嗅覚機能の早期改善、嗅上皮組織の完全な再生の治療効果が確認された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to develop DDS for in vivo mRNA delivery and its application for treating animal disease models. By sophisticated molecular design of the cationic polymers for mRNA-loaded carriers, the parameters such as endosomal escape capacity and the stability under physiological conditions were well regulated, leading to development of protein expression-controllable system from mRNA. By introducing the mRNA-loaded carriers into subarachnoid space, the protein expression was obtained in a sustained manner for nearly a week. By administering BDNF-encoded mRNA using the carriers for model mice showing olfactory dysfunction, enhanced neurological recovery of olfactory function was achieved along with repairing the olfactory epithelium to a nearly normal architecture.

研究分野：DDS

キーワード：mRNA DDS ナノミセル 神経障害

1. 研究開始当初の背景

mRNA の非ウイルス性キャリアによるデリバリーは、遺伝子発現によるタンパク産生を得る目的としてはプラスミド DNA (pDNA) と同じだが、pDNA と比べ以下のような多くの利点を持つ。1) DNA で懸念されるようなゲノムへの組み込みが、mRNA では原理的に起こらず、安全性に格段に優れる、2) 細胞質での翻訳過程のみで発現し、迅速かつ効率よいタンパク産生が期待される、3) 核への輸送が不要のため、非分裂細胞に対しても適用できる可能性が高い。

しかし、mRNA の *in vivo* 投与は困難な状況が続いていた。その最大の理由として、DNA と比べて mRNA が極めて不安定な物質であることが挙げられ、特に生体内は RNA 分解酵素の豊富な環境であるため、mRNA を安定に目的とする細胞・組織に送り届けることは非常に難しかった。さらに問題点として、mRNA は強い免疫原性を持つことが知られている。非自己の mRNA は生体内で免疫反応を引き起こすため、安全かつ持続的にタンパク発現を得ることが難しかった。

一方 ARCA capping など、タンパク翻訳効率を高める mRNA 精製技術が近年急速に進歩した。また、免疫反応を回避する mRNA 修飾法が複数報告され、mRNA の *in vivo* 送達による疾患治療の可能性が注目を浴び始めた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、*in vivo* mRNA 送達を実現する DDS 開発 (非ウイルス性 mRNA ナノキャリア) と、モデル動物を用いた機能評価、条件最適化である。これまで実現していなかった生体内への安定な mRNA デリバリーを達成し、疾患治療や組織再生を目標とする治療戦略の基礎的検討を行う。

3. 研究の方法

研究の枠組みとしては、キャリアを構成するカチオン性ポリマーなどバイオマテリアル開発研究に加え、テンプレート DNA への長鎖長 Poly A Tail 配列組み込みによる mRNA 塩基配列コントロールなど、mRNA そのものの生物学的機能向上も検討する。さらに、疾患モデルマウスに対する治療実験を行う。

4. 研究成果

(1) 脊髄くも膜下腔への mRNA キャリア投与によるタンパク持続発現

本研究で用いる DDS は、研究代表者らが独自に開発したナノミセル型キャリアをベースとする。PEG-ポリカチオンブロック共重合体と核酸分子との自律会合により形成され、周囲を PEG で覆われた二層構造により、生理

的環境での高い安定性、ステルス性を持つ。

まずキャリアの有効性を検証する目的で mRNA 内包したナノミセル型キャリアをマウス大槽へくも膜下投与すると、投与部位のみならず脳から腰髄までの広い範囲でのタンパク発現が観察され、投与したキャリアが広く脳脊髄液中を分布したことが示唆された。また、分泌タンパクをコードする mRNA を用いると、脳脊髄液中への分泌が 5 日間持続した。また投与後の脊髄組織での炎症性サイトカイン発現を評価すると、naked mRNA 等では強いサイトカイン誘導が引き起こされるのに対し、キャリアの投与ではほぼコントロールレベルに抑制された。(PLoS One. 2013;8(2):e56220)

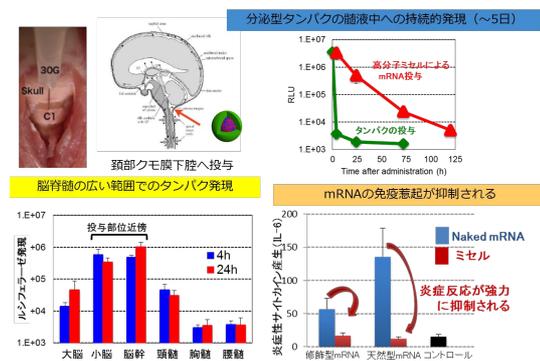


図 1: mRNA 内包ナノミセルの脊髄くも膜下腔投与

(2) mRNA からのタンパク発現を制御可能なカチオン性ポリマー設計

先行研究より、ポリアスパラギン主鎖にエチレンジアミン側鎖を連結したポリアスパルタミド誘導体を確立しており、上記のくも膜下腔投与に対しては、PEG-PAAsp(DET) ブロック共重合体を用いていた。一方、図 2 に示すようなアミノエチレン構造の繰り返し数 1-4 までのポリマーを調製して比較すると (DET は繰り返し数 2)、特に繰り返し数偶数のポリマーで、迅速なエンドソーム脱出、タンパク発現向上することが、pDNA を用いた研究で明らかとなっている。

mRNA に対して上記ポリマーシリーズを応用したところ、繰り返し数が 2 または 4 のポリマーでは、迅速なエンドソーム脱出により、投与後数時間からの迅速なタンパク発現が観察された。一方、繰り返し数 3 のポリマーでは、投与後 24 時間以降から徐々にタンパク発現は増加し、72 時間を超えても発現は持続した。血清や酵素耐性試験で、繰り返し数 3 ポリマーを用いたキャリアでは、mRNA の外部環境の変化に対する安定性が向上していた。すなわち、投与されたナノマシンが細胞質内で安定に存在し、徐々に mRNA を放出することによって、持続的タンパク発現が得られていることが示唆された。mRNA キャリアからのタンパク発現持続時間が制御可能なシ

ステムの開発が期待される。(J Am Chem Soc. 2014; 136(35): 12396-405)

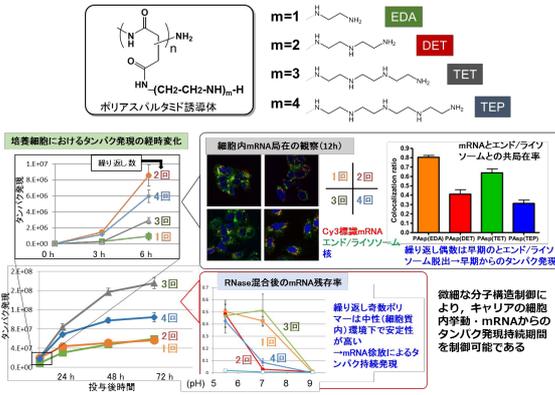


図 2: アミノエチレン繰り返し側鎖を持つポリマーによる mRNA 送達

(3) polyA 鎖長制御によるタンパク翻訳効率最大化

生体内に投与してタンパク発現させる目的で精製される mRNA には、タンパクをコードする配列の上流 5' 末端に cap 構造, 下流 3' 末端に PolyA 鎖を付加することが必要である。PolyA 鎖付加の方法としては、従来 PolyA 重合酵素によって mRNA 3' 末端に順次付加する方法が一般的だったが、得られる PolyA 鎖長がまちまちで、翻訳効率が一定しない問題点があった。一方 mRNA 転写の鋳型となる DNA に、二本鎖オリゴ DNA を用いた poly(d(A/T)) 配列を予め組み込み、PolyA 鎖部分も共に転写する手法が報告され (Blood108: 4009, 2006), 均一な PolyA 鎖を持つ mRNA 精製が可能となった。しかし、オリゴ DNA 化学合成の限界から、従来得られる最大の PolyA 鎖長は 120A であった。ほ乳類 mRNA の PolyA 鎖は 200-300A 程度とされているので、さらに長い PolyA 鎖を組み込むことによって、タンパク翻訳効率をさらに高める可能性が考えられた。

本研究では特殊な制限酵素を用いることで、複数の poly(d(A/T)) を連結して鋳型 DNA に組み込み、30A から 360A までの概ね 30A 刻みの各種 poly(d(A/T)) 鎖長を持つ鋳型 DNA 作成に成功し、さらにこれを in vitro 転写することで、各種 PolyA 鎖長を持つ mRNA の精製に成功した。

各種 PolyA 鎖長を持つ mRNA からのタンパク発現効率を評価すると、240A までは PolyA 鎖長が長くなればなるほど発現は有意に増加したが、これを超えると有意にタンパク発現は減少した。210A と 240A, 240A と 270A との間でいずれも有意に 240A で高い発現が確認され、240A 付近の非常に狭い範囲に、タンパク発現効率を最大化する特異的な PolyA 鎖長が存在することが示唆された。

このメカニズムを調べる目的で、細胞内でのタンパク翻訳機構で重要な役割を果たす

ことが知られている翻訳開始因子 (Translation initiation factor, eIF4E) と mRNA との相互作用を免疫沈降法を用いて評価すると、240A の PolyA 鎖長を持つ mRNA で、もっとも高い eIF4E との共存が観察された。一方興味深いことに、mRNA の PolyA 鎖部分に直接結合する因子である PolyA 鎖結合タンパク (polyA binding protein: PABP) との相互作用を同様に免疫沈降法で評価すると、mRNA と PABP との結合は、PolyA 鎖が長くなればなるほど増加した。すなわち、PolyA 鎖を長くすることにより PABP との直接の結合は増えるが、リボソームでのタンパク翻訳メカニズム、すなわち cap-eIF4E-eIF4G-PABP-polyA からなる環状構造の形成や機能については、PolyA 鎖が長すぎるとむしろ阻害的に働くことが示唆された。この理由はまだ明らかではないが、上記の環状構造によってタンパク翻訳される際に、長すぎる polyA 鎖が立体構造的に阻害する状況となる可能性を考えている。(論文投稿中, 特許出願済)

(4) 神経障害モデルマウスへの mRNA 投与による機能早期改善

運動・感覚器機能を司る神経系細胞への mRNA 投与の有用性を実証する目的で、治療用タンパクを発現する mRNA を用いた神経障害の治療を行った。薬剤誘導性の嗅覚障害モデルマウスを作成し、脳由来神経栄養因子 (BDNF) を発現する mRNA をキャリアを用いて鼻腔内投与した。無治療群とくらべ、mRNA 投与群では、嗅覚機能が早期から改善することが行動評価試験で確認された。また、無治療群では最終的に嗅上皮組織の完全な回復が得られない一方、mRNA 投与群では 1 ヶ月程度でほぼ正常組織への改善が得られた。この間、mRNA 投与に伴う鼻腔内の炎症はごく低いレベルに抑えられ、明らかな組織傷害は観察されなかった。レポータータンパク質を発現する mRNA を用いた評価で、タンパク質は神経終末の存在する嗅神経束組織に広範に発現し、mRNA が有効に神経細胞にアプローチしていることが確認された。

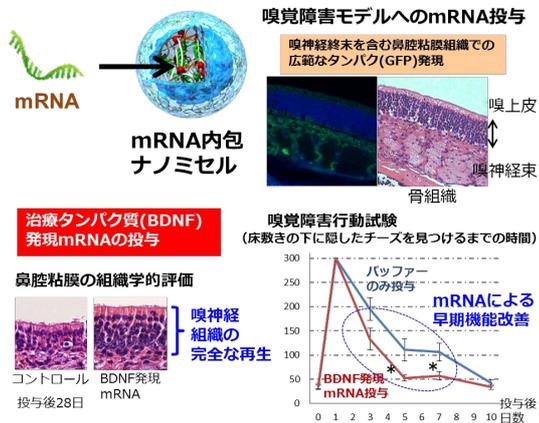


図3：嗅覚障害モデルへの mRNA 投与

このように, mRNA が神経障害治療を目的としたバイオ医薬として有効に機能しうることが確認された。(J Control Release. 2015;201:41-8)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

1. Baba M, Itaka K, Kondo K, Yamasoba T, Kataoka K. Treatment of neurological disorders by introducing mRNA in vivo using polyplex nanomicelles. J Control Release. 2015 Mar 10;201:41-8. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.01.017. 査読有
2. Hayakawa K, Uchida S, Ogata T, Tanaka S, Kataoka K, Itaka K. Intrathecal injection of a therapeutic gene-containing polyplex to treat spinal cord injury. J Control Release. 2015 Jan 10;197:1-9. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.10.027. 査読有
3. 位高啓史, 片岡一則. ナノ医療. 医学のあゆみ 249(5): 402, 2014. 査読無
4. 位高啓史. 整形トピックス: 脊髄組織で蛋白発現持続を可能とする mRNA デリバリーシステムの開発と脊髄損傷治療への展開. 臨床雑誌整形外科 65(12): 1248, 2014. 査読無
5. Uchida H, Itaka K, Nomoto T, Ishii T, Suma T, Ikegami M, Miyata K, Oba M, Nishiyama N, Kataoka K. Modulated protonation of side chain aminoethylene repeats in N-substituted polyaspartamides promotes mRNA transfection. J Am Chem Soc. 2014 Sep 3;136(35):12396-405. doi: 10.1021/ja506194z. 査読有
6. Nagata K, Itaka K, Baba M, Uchida S, Ishii T, Kataoka K. Muscle-targeted hydrodynamic gene introduction of insulin-like growth factor-1 using polyplex nanomicelle to treat peripheral nerve injury. J Control Release. 2014 Mar 20;183C:27-34. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.03.021. 査読有
7. Dirisala A, Osada K, Chen Q, Tockary TA, Machitani K, Osawa S, Liu X, Ishii T, Miyata K, Oba M, Uchida S, Itaka K, Kataoka K. Optimized rod length of polyplex micelles for maximizing transfection efficiency and their performance in systemic gene therapy against stroma-rich pancreatic tumors. Biomaterials. 2014 Jul;35(20):5359-68. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.037. 査読有
8. Ge Z, Chen Q, Osada K, Liu X, Tockary TA, Uchida S, Dirisala A, Ishii T, Nomoto T, Toh K, Matsumoto Y, Oba M, Kano MR, Itaka K, Kataoka K. Targeted gene delivery by polyplex micelles with crowded PEG palisade and cRGD moiety for systemic treatment of pancreatic tumors. Biomaterials. 2014 Mar;35(10):3416-26. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.086. 査読有
9. Ohgidani M, Furugaki K, Shinkai K, Kunisawa Y, Itaka K, Kataoka K, Nakano K. Block/homo polyplex micelle-based GM-CSF gene therapy via intraperitoneal administration elicits antitumor immunity against peritoneal dissemination and exhibits safety potentials in mice and cynomolgus monkeys. J Control Release. 2013 May 10;167(3):238-47. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.02.006. 査読有
10. Uchida S, Itaka K, Uchida H, Hayakawa K, Ogata T, Ishii T, Fukushima S, Osada K, Kataoka K. In vivo messenger RNA introduction into the central nervous system using polyplex nanomicelle. PLoS One. 2013;8(2):e56220. doi: 10.1371/journal.pone.0056220. 査読有
11. Theofilus A, Tockary, Kensuke Osada, Qixian Chen, Kaori Machitani, Anjaneyulu Dirisala, Satoshi Uchida, Takahiro Nomoto, Kazuko Toh, Yu Matsumoto, Keiji Itaka, Koji Nitta, Kuniaki Nagayama, and Kazunori Kataoka. Tethered PEG Crowdedness Determining Shape and Blood Circulation Profile of Polyplex Micelle Gene Carriers. Macromolecules, 2013, 46 (16), pp 6585-6592 DOI: 10.1021/ma401093z 査読有
12. Kumagai M, Shimoda S, Wakabayashi R, Kunisawa Y, Ishii T, Osada K, Itaka K, Nishiyama N, Kataoka K, Nakano K. Effective transgene expression

without toxicity by intraperitoneal administration of PEG-detachable polyplex micelles in mice with peritoneal dissemination. J Control Release. 2012 Jun 28;160(3):542-51. 査読有

〔学会発表〕(計 28 件)

1. 位高 啓史. 神経系をターゲットとした mRNA 送達と治療への応用. 日本薬学会第 135 年会. 一般シンポジウム S33, 脳標的化薬物デリバリー研究の最前線 (Recent Advances in Brain-Targeted Drug Delivery Systems). 2015 年 3 月 27 日, 神戸学院大学 (神戸市)
2. 位高 啓史. mRNA の核酸医薬としての応用. 日本薬学会第 135 年会. 一般シンポジウム S26, RNA 制御を基盤とした創薬研究の潮流 (Drug Development Research Based on RNA Studies). 2015 年 3 月 26 日, 神戸学院大学 (神戸市)
3. 位高 啓史. 末梢神経損傷における麻痺骨格筋へのアプローチ: IGF-1 投与による筋萎縮防止・早期神経機能改善. 第 14 回日本再生医療学会総会. 2015 年 3 月 20 日, パシフィコ横浜 (横浜市)
4. 池上賢, 位高 啓史. mRNA デリバリーの効率最大化: poly(A)鎖長を制御した mRNA 調製法の確立. 第 36 回日本バイオマテリアル学会大会. 2014 年 11 月 25 日, タワーホール船堀 (東京都)
5. Keiji Itaka. In vivo mRNA introduction using polyplex nanomicelles to treat neurological disorders. ESGCT and NVGCT Collaborative Congress 2014. 2014 年 10 月 25 日, The Hague, Netherlands.
6. Keiji Itaka. Treatment of neurological disorders by in vivo mRNA introduction using a novel carrier, polyplex nanomicelles. OTS Annual Meeting 2014, 10th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society. 2014 年 10 月 12 日, San Diego, CA, USA.
7. Lin Chin-yu, 位高 啓史, 片岡一則. Reducing Amyloid-b in Mouse Brain by Intraventricular Injection of Nepriylsin-expressing mRNA using Polyplex Nanomicelles. アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014. 2014 年 9 月 8 日, 東京医科歯科大学 M&D タワー (東京都)
8. 池上賢, 位高 啓史. mRNA デリバリーにおける翻訳効率向上のための poly(A)鎖長の制御. アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014. 2014 年 9 月 8 日, 東京医科歯科大学 M&D タワー (東京都)
9. 松井秋倫, 石井武彦, 位高 啓史, 片岡一則. 高分子ナノミセルを用いた肝ターゲット mRNA デリバリー. アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014. 2014 年 9 月 8 日, 東京医科歯科大学 M&D タワー (東京都)
10. 内田寛邦, 位高 啓史, 宮田完二郎, 石井武彦, 西山伸宏, 片岡一則. ポリアスバルタמיד側鎖のアミノエチレン構造の繰り返し数が messenger RNA 導入機構に及ぼす影響. アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014. 2014 年 9 月 9 日, 東京医科歯科大学 M&D タワー (東京都)
11. 長田和也, 位高 啓史, 片岡一則. 骨格筋への IGF-1 遺伝子導入による末梢神経損傷の早期機能回復. アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014. 2014 年 9 月 9 日, 東京医科歯科大学 M&D タワー (東京都)
12. 位高 啓史. 新しい治療用核酸としての mRNA. 第 30 回日本 DDS 学会学術集会. ワークショップ 4 核酸医薬品開発の最前線. 2014 年 7 月 31 日, 慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス (東京都).
13. 内田 智士, 松井 秋倫, 石井 武彦, 位高 啓史, 片岡 一則. mRNA 投与による生体内での細胞アポトーシスシグナルの制御. 第 30 回日本 DDS 学会学術集会. 2014 年 7 月 30 日, 慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス (東京都)
14. 池上 賢, 位高 啓史. poly(A)鎖長の制御による mRNA デリバリーの効率最大化. 第 30 回日本 DDS 学会学術集会. 2014 年 7 月 30 日, 慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス (東京都)
15. Satoshi Uchida, Keiji Itaka, Kentaro Hayakawa, Toru Ogata, Kazunori Kataoka. Treatment of Spinal Cord Injury by Transplantation of BDNF-Transfected Mesenchymal Stem Cell Spheroids. ASGCT 17th Annual Meeting. 2013 年 5 月 22 日, Washington, DC, USA.
16. Masaru Ikegami, Keiji Itaka. Enhanced transfection of mRNA transcribed from elongated-poly(A/T) tail-containing vector. ASGCT 17th Annual Meeting. 2013 年 5 月 21 日, Washington, DC, USA.
17. Keiji Itaka. In vivo mRNA delivery system using polyplex nanomicelle and its application for neurologic disorders. International symposium on optics for health science. 2013 年 12 月 13 日, Daejeon, Korea
18. 位高 啓史. 神経障害の機能再生に向けた新規アプローチ: mRNA の生体内デリバリー. 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会. 2013 年 11 月 26 日, タワーホール船堀 (東京都)
19. 内田寛邦, 位高 啓史 (他 4 名). mRNA ポリ

- プレックスの安定性とその発現持続性に及ぼすポリアスパルタミド側鎖構造の効果. 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会. 2013 年 11 月 26 日, タワーホール船堀 (東京都)
20. Itaka K. Treatment of neurological disorder by in vivo mRNA introduction using polyplex nanomicelle. 7th Annual Symposium on Nanobiotechnology 2013. 2013 年 11 月 6 日, Bristol, UK.
21. 位高啓史. 脊髄組織でタンパク持続発現を可能とする mRNA デリバリーシステムの開発と脊髄損傷治療への展開. 第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会. 2013 年 10 月 17 日, 幕張メッセ国際会議場 (千葉市)
22. 位高啓史. 生体適合性ナノ DDS による核酸デリバリーと疾患治療への応用. 第 14 回運動器科学研究会. 2013 年 9 月 14 日, 汐留コンファレンスセンター (東京都)
23. K. Itaka. Treatment of sensory nerve disorder by in vivo mRNA introduction using polyplex nanomicelle. 40th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society. 2013 年 7 月 22 日, Honolulu, Hawaii, USA.
24. S. Uchida, K. Itaka. In vivo mRNA delivery using polyplex nanomicelle with reduced immunological responses. 40th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society. 2013 年 7 月 22 日, Honolulu, Hawaii, USA.
25. 位高 啓史. mRNA 生体内デリバリーによる嗅覚神経障害の機能回復. 第 29 回日本 DDS 学会学術集会. 2013 年 7 月 5 日, 京都テルサ (京都市)
26. 馬場美雪, 位高啓史(他 3 名). 生体適合性キャリアを用いた in vivo mRNA デリバリー: 感覚神経障害モデルへの応用と機能評価. 第 12 回日本再生医療学会総会. 2013 年 3 月 21 日, パシフィコ横浜 (横浜市).
27. Keiji Itaka. In vivo mRNA Introduction into CNS using non-viral polyplex nanomicelle. 6th Annual Symposium on Nanobiotechnology "Kyoto Cell-Material Integration 2012". 2012 年 11 月 9 日. 京都大学 芝蘭会館 (京都市)
28. Keiji Itaka. In vivo mRNA introduction to central nervous system using polyplex nanomicelles. ESGCT and SFTCG Collaborative Congress 2012. 2012 年 10 月 28 日, Versailles, France

〔図書〕(計 2 件)

1. 位高啓史. 口腔科学 (戸塚靖則, 高戸毅監修) 朝倉書店. 6 章「口腔領域における治療の展開」. 6.14 「再生医療の応用」. 3. 「遺伝子治療など」. pp.994-996 (総

ページ数 1072). 2013.11.25 発行

2. 位高啓史. 先端バイオマテリアルハンドブック(エヌ・ティー・エス)第 3 章「DDS 用バイオマテリアル」7 節「機能性ポリマーによる遺伝子キャリア」. pp.374-377. 秋吉一成, 石原一彦, 山岡哲二編, 2012 年 6 月 15 日発行

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

1. 特願 2014-90634 (平成 26 年 4 月 24 日) 発明の名称: タンパク質発現を向上させる方法およびタンパク質発現用組成物. 発明者: 位高啓史, 片岡一則, 池上賢, 内田智士, 内田寛邦, 長田和也. 出願人: 一般社団法人医療産業イノベーション機構. 概要: mRNA からのタンパク質発現を向上させる方法およびタンパク質発現用組成物に関する特許
2. 国際出願 PCT/JP2014/53190 (平成 26 年 2 月 12 日) 発明の名称: mRNA 送達用組成物. 発明者: 片岡一則, 位高啓史, 石井武彦, 内田寛邦, 内田智士, 馬場美雪. 出願人: 一般社団法人医療産業イノベーション機構. 概要: mRNA とポリカチオン性ポリマーとのポリイオンコンプレックスおよび mRNA 送達用組成物並びに医薬組成物に関する特許

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.bmw.t.u-tokyo.ac.jp/member/itaka.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

位高 啓史 (ITAKA Keiji)

東京大学・大学院医学系研究科・特任准教授
研究者番号: 60292926

(2) 研究分担者

緒方 徹 (OGATA Toru)

国立障害者リハビリテーションセンター (研究所)・研究部長
研究者番号: 00392192

川口 浩 (KAWAGUCHI Hiroshi)

東京大学・医学部附属病院・届出診療医
研究者番号: 40282660

石井 武彦 (ISHII Takehiko)

東京大学・大学院工学系研究科・特任准教授
研究者番号: 80415075