

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590217

研究課題名(和文) 乳がん細胞の抗がん剤耐性化に関する薬物代謝酵素の役割

研究課題名(英文) Role of drug metabolizing enzymes in acquired resistance of breast cancer cells to anticancer drugs

研究代表者

小倉 健一郎(Ogura, Kenichiro)

東京薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：10185564

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、乳がん治療薬タモキシフェン(TAM)に対して耐性を示す乳がん細胞の発生機構を明らかにし、耐性化克服の端緒とすることを目的とした。乳がん細胞中においてTAMを不活性化する薬物代謝酵素UGT1A4が過剰発現した場合、TAMが代謝により不活性体のグルクロニドとなり薬物トランスポーターMRP-1を介して速やかに細胞外に排泄され細胞内濃度が減少していることが明らかになった。さらにはUGT1A4発現株におけるTAM耐性化はこれまでに報告されている機構とは異なり、薬物代謝酵素の過剰発現もTAM耐性化機構の一つとなりうることを示唆され、耐性化克服の標的となりうると思われた。

研究成果の概要(英文)：In this study, to clarify the generation mechanism of breast cancer cells resistant to anti-breast cancer drug tamoxifen (TAM), and was intended to be the beginning of the resistance overcome. When a drug-metabolizing enzyme UGT1A4 that inactivates TAM in breast cancer cells was overexpressed, it was revealed that the intracellular concentrations of TAM is reduced by excretion as an inactive form via transporter MRP-1. Furthermore, unlike mechanism TAM resistance of the that have been reported so far in TAM resistant strain, that overexpression of the drug-metabolizing enzyme can be one of TAM resistance mechanism of breast cancer was suggested.

研究分野：薬物代謝・毒性学

キーワード：薬物代謝酵素 乳癌 耐性化 グルクロン酸抱合 タモキシフェン MCF-7

1. 研究開始当初の背景

抗がん薬タモキシフェン(TAM)は、非ステロイド系の抗エストロゲン薬として、エストロゲン依存性の乳がんや子宮体がんの治療に広く用いられている。TAMの抗エストロゲン作用は、エストロゲン受容体(ER)への生体内女性ホルモン 17 β -estradiol の結合に対して拮抗することによる。TAMからシトクロム P-450 (CYP)により水酸化を受け生成する主代謝物の一つである *trans*-4-HO-TAM は、TAMと同様にエストロゲンアンタゴニストとしての活性を有し、TAMに比べてERに対して約100倍高い親和性を持つことから TAMの活性代謝物とされている。

TAMは比較的副作用が少ないこと、そして術後の予後改善効果も期待できることから、長期投与療法が行われてきた。しかし、TAMに耐性を示す乳がん細胞の出現が深刻な問題となっている。そして、これまで多くの TAM耐性化に関する研究がなされ、様々な耐性化機構が提唱されてきた。近年、TAMに対して耐性化した腫瘍組織では TAM濃度が減少し、4-HO-TAMについても *cis* 体の方が *trans* 体よりも多く存在することが報告された。このことから、腫瘍組織における TAMおよび 4-HO-TAM 幾何異性体の代謝反応と TAM耐性化機構との関連性が注目されている。

既に筆者らは、4-HO-TAMが薬物代謝第II相酵素の一種であるヒトUDP-glucuronosyltransferase (UGT)分子種のUGT2B15によりO-グルクロン酸抱合反応を受け、ER結合性を持たない不活性な抱合体へと代謝されること、およびその抱合反応は *cis*-4-HO-TAMに選択的であることを明らかにしている。一方、最近筆者らは、TAMがCYPによる代謝を受けずに直接N-グルクロン酸抱合を受けることを初めて明らかにし、その抱合を触媒するUGT分子種はUGT1A4であることも併せて明らかにした。これらのことから、TAMの体内動態として知られている腸肝循環はTAM N-グルクロニドを経由したものである可能性が示唆された。興味深いことに、生成したTAM N-グルクロニドは依然としてERへの結合性を有していた。さらに筆者らは、TAMの抗エストロゲン作用の活性本態である *trans*-4-HO-TAMのN-グルクロン酸抱合反応について検討を行い、TAM同様にN-グルクロン酸抱合反応を受けることを明らかにしている。

こうしたTAMの新代謝経路の発見により、筆者は以下のような仮説を設定し、本研究計画を立案した。すなわち、TAMおよび *trans*-4-HO-TAMのN-グルクロン酸抱合に特異的に関与するUGT1A4が乳癌細胞中で過剰に発現した場合には、TAMおよび *trans*-4-HO-TAMの抱合代謝が促進されることにより細胞増殖抑制効果の減弱、すなわ

ちTAMに対する耐性化が起こる可能性が考えられる。この仮説が正しければ、乳癌患者の腫瘍組織中におけるUGT1A4の発現を調べることでその患者におけるTAMの薬理効果を事前に予測することも可能となる。

2. 研究の目的

本研究計画では、乳癌細胞中におけるUGT1A4の過剰発現によって生じたTAM耐性化の機構を明らかにすること**第一の目的**とした。すなわち、UGT1A4発現MCF-7細胞におけるTAM代謝ならびにその排泄に関するトランスポーターの同定を含めた動態を検討し、TAMのN-グルクロン酸抱合反応の促進そして排泄によるTAMの細胞内濃度減少が耐性化に関与しているのかを明らかにする(図1)。一方、TAM耐性化したMCF-7-1A4は、人為的にUGT1A4を発現させたものであるが、実際にTAM耐性化した乳癌細胞で、その耐性化がUGT1A4発現によるものが存在するかを明らかにする必要がある。そこで本研究では、MCF-7細胞を死滅しない程度の濃度のTAM存在下で長期間培養し、生じるTAM耐性MCF-7細胞をクローン化し、UGT1A4の発現により耐性化している細胞が存在するか否かについて明らかにすることを、**第二の目的**とした。さらに樹立したTAM耐性MCF-7細胞株を用い、細胞増殖に関与する各種遺伝子群について野生株との発現様式の比較を行い、耐性化の要因について検討することを**第三の目的**とした。

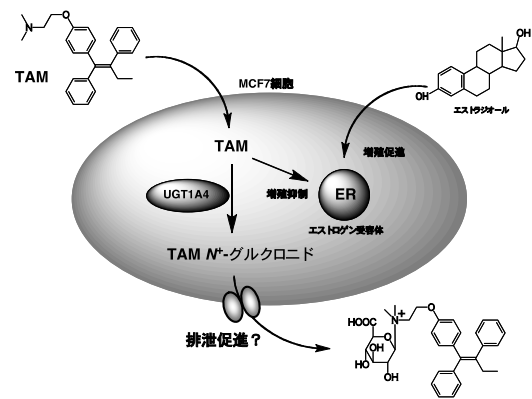


図1. MCF細胞のTAM耐性化機構

3. 研究の方法

(1) MCF-7-1A4のTAM代謝能の検討

各種濃度のTAM存在下においてMCF-7-1A4を培養後、細胞を破砕し、細胞内のTAMおよび代謝物であるTAM N-グルクロニドの濃度の測定を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により行なった。また、同様に培養液中に残留したTAMおよび培養液中に排泄されたTAM N-グルクロニドを含む各種代謝物の分析をHPLCにより行なう。すなわち、継代培養しておいたMCF-7-1A4細胞を 5.0×10^4 になるように播種し、80%

コンフルエントに到達するまで 37 °C、5 % CO₂ 条件下で培養した。次いで、細胞を 1 x PBS (-) で 2 回リンスし、実験用培地 (TAM を添加したフェノールレッド不含 DMEM に charcoal-stripped FBS (10 %)、penicillin (100 units/ml)、streptomycin (100 µg/ml) ならびに amphotericin B (0.25 µg/ml) を加えたもの) に交換した。実験用培地に添加する TAM は ethanol に溶解させ、最終濃度が 1 µM となるように希釈した。TAM 添加後 37 °C、5 % CO₂ 条件下で 24 hr 培養した。次いで、細胞を 1 x PBS (-) で 2 回リンスし、実験用培地 (TAM を含まない) と交換した。この時を 0 hr とし、培地交換後、37 °C、5 % CO₂ 条件下で 0、3、6、9、12 hr 培養した。培養後、実験用培地の上清を細胞外液とした。細胞懸濁液は 20 sec の超音波処理を行い、5,000 rpm で 1 min 遠心分離後の上清を細胞内液とした。得られた細胞外液および細胞内液を遠心分離し、上清を OASIS HLB カートリッジにアプライし、TAM N-グルクロニドを吸着させた後、MeOH により溶出した。この溶出液を蒸発乾固後 MeOH (50 µl) に再溶解し、その溶液 10 µl を HPLC により分析した。分離した TAM および TAM N-グルクロニドは、ピーク面積より絶対検量線法を用いて求めた。細胞外および細胞内の TAM および TAM N-グルクロニドの濃度は、測定された TAM および TAM N-グルクロニドの量を細胞数で除して求めた。

(2) TAM N-グルクロニドの排泄に係わるトランスポーターの検索

MCF-7-1A4 細胞を用いて、TAM N-グルクロニドの細胞外排泄に及ぼすトランスポーター阻害剤の影響を以下の方法で検討した。各トランスポーターの阻害は各濃度の阻害剤、すなわち orthovanadate (100、500 µM)、cyclosporin A (10、50 µM)、verapamil (50、100 µM)、probenecid (1、2 mM)、genistein (3、10 µM) を培地に添加することにより行った。対照群はそれぞれの阻害剤を溶解した溶媒のみを添加したものとした。すなわち、probenecid 投与群に対しては DMSO を実験用培地で 0.1 % まで希釈したものを、その他の投与群に対しては ethanol を実験用培地で 0.1 % まで希釈したものを対照群とした。

MCF-7-1A4 細胞は、6 ウェルの細胞培養マルチディッシュに播種し、80 % コンフルエントに到達するまで 37 °C、5 % CO₂ 条件下で培養した。次いで、細胞を 1 x PBS (-) で 2 回リンスし、TAM (1 µM) を含む実験用培地に交換し、37 °C、5 % CO₂ 条件下で 24 hr 培養した。培養後、それぞれの培地に各種阻害剤あるいはその溶媒を添加し、37 °C、5 % CO₂ 条件下で 3 hr 培養した。次いで、細胞を 1 x PBS (-) で 2 回リンスし、実験用培地 (TAM を含まない) と交換し、各種阻害剤存在下または非存在下で培養した。この培地交換の時点をも 0 hr として、37 °C、5 % CO₂ 条件下で 0、3、6 hr 培養し、0、6 hr 後における

細胞内 TAM N-グルクロニド量および 3、6 hr 後における細胞外 TAM N-グルクロニド量を HPLC により測定した。なお、阻害剤はそれぞれ、orthovanadate は ABC トランスポーター全般の、cyclosporin A および verapamil は MDR1 の、probenecid は MRPs の、genistein は BCRP の阻害剤として用いた。

さらに、ABC トランスポーターと TAM N-グルクロニドの相互作用を評価するため、ATPase アッセイを以下の方法で行った。すなわち、各種トランスポーターを発現させた membrane、すなわち、Human MRP1 membranes、Human MRP2 membranes および Human MDR1 membranes は全て GenoMembrane より購入したものをを用いた。ATPase アッセイは ABC transporter ATPase assay reagents kit (Nacalai tesque, inc.) を用いて、ATP 加水分解の結果生じた無機リン酸量を定量し、ABC トランスポーター由来のオルトバナジン酸感受性 ATPase 活性を求めた。なお、無機リン酸量はリンモリブデン酸塩として 665 nm における吸光度から算出した。

(3) TAM 耐性 MCF-7 細胞の樹立

各種濃度 (100~1000 nM) の TAM を加えた培養液により培養を行い、死滅せずに残存する MCF-7 細胞のコロニーを形成させる。各コロニーを採取し、拡大培養を行い、耐性細胞株としてクローン化を行なう。

(4) MCF-7 細胞における各種遺伝子群の発現様式

エストロゲン受容体 (ER α 、ER β)、タンパク質リン酸化酵素 (PKC)、HER-2、プレゲステロン受容体、アポトーシス制御関連遺伝子群 (API5、BNIP3) などの発現変動を real-time PCR 法により測定する。

4. 研究成果

(1) MCF-7-1A4 の TAM 代謝能の検討

MCF-7 および MCF-7-1A4 における TAM N-グルクロニドの生成

TAM (1 µM) を添加した培地中で 48 hr 培養した MCF-7 および MCF-7-1A4 細胞の培養外液から固相抽出した TAM 代謝物について HPLC 分析を行った。その結果 MCF-7-1A4 細胞外液からは TAM N-グルクロニドが保持時間 31 min に代謝物として検

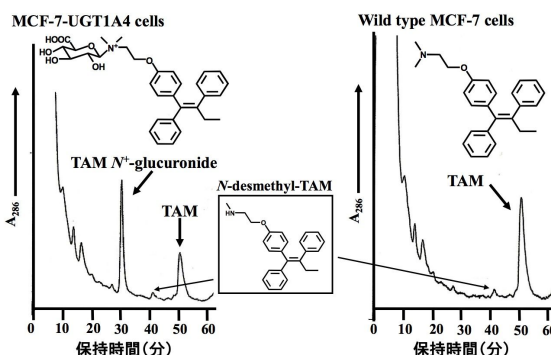


図 2. MCF-7-1A4 から排泄された TAM N-グルクロニド

出され、合成標品と同定された(図2)。一方、wild type MCF-7細胞では、TAM *N*-グルクロニドは検出限界以下 (<0.05 μM)であった。なお、両細胞株において43 min 付近に溶出される代謝物はTAMの *N,N*-dimethylamino 側鎖のメチル基が脱メチル化された *N*-desmethyl-TAM であり、その生成量は両細胞において同程度であった。これらのことからMCF-7-1A4細胞からはTAMから *N*-グルクロニドが生成し、それが細胞外に排泄されていることが明らかになった。

細胞内及び細胞外 TAM *N*-グルクロニド量の経時変化

MCF-7-UGT1A4細胞を用いてTAM (1 μM)を添加した培地中で24 hr培養し、TAM *N*-グルクロニドを生成させた後、TAMを含まない培地に交換し、0、3、6、9、12 hr培養後における細胞内および細胞外TAM *N*-グルクロニド量の経時的な変化について検討した。その結果、図3に示すように細胞内TAM *N*-グルクロニド量は培養時間に依存して減少し、12 hr後には0 hr後の約64%にまで減少していた。一方、細胞外に排泄されたTAM *N*-グルクロニド量は培養時間に依存して増加した。すなわち細胞内TAM *N*-glucuronideは時間依存的に減少し、細胞外へと排泄されていることが明らかになった。

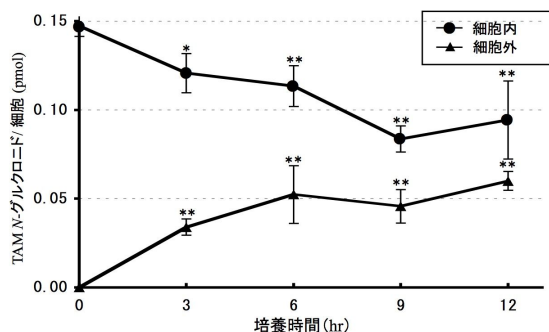


図3. 細胞内外におけるTAM *N*-グルクロニド濃度変化

TAM *N*-グルクロニド排泄するトランスポーターの検討

各種排泄型トランスポーターの阻害剤を用いて、これらの阻害剤がTAM *N*-グルクロニドの排泄に及ぼす影響を検討した。

まず、ABCトランスポーターの関与の有無を明らかにするために、ABCトランスポーター全般に対してATPase活性を阻害することによって輸送を阻害するorthovanadateを用いて検討した。その結果、TAM *N*-グルクロニド量は、対照群と比較して細胞内で有意に高く、細胞外で有意に低い値を示し、その排泄は阻害された(図4)。このことから、TAM *N*-グルクロニドの細胞外への排泄にはABCトランスポーターが関与していることが強く示唆された。

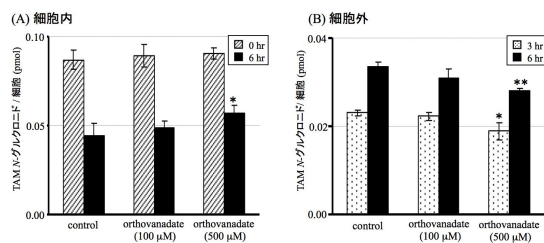


図4. TAM *N*-グルクロニドの細胞外排泄におよぼす阻害剤の効果

次いで、TAM *N*-グルクロニドの排泄に關与するABCトランスポーターの分子種についてさらに検討するため、ABCトランスポーターの中でも種々のグルクロン酸抱合体を輸送することが知られているMDR1、MRPsおよびBCRPの代表的な阻害剤を用いて同様の検討を行った。その結果、TAM *N*-グルクロニドの細胞外排泄はcyclosporin A、verapamilおよびprobenecid投与群において、対照群と比較して有意に阻害された。なお、BCRP阻害剤では全く影響は認められなかった。また、これらの阻害剤による阻害効果は本研究条件の範囲内においては、濃度依存性および時間依存性が認められた。これらのことから、TAM *N*-グルクロニドの細胞外排泄にはBCRPの関与は無く、MDR1またはMRPs、あるいはその両方が関与している可能性が示唆された。

一般にcyclosporin AおよびverapamilはMDR1の代表的な阻害剤として用いられているが、その阻害効果はMDR1に特異的なものではなく、MRPsに対しても阻害効果を示すことが知られている。また、MRPにはMRP1~9の多種類の分子種が知られているが、probenecidはほとんど全てのMRP分子種の阻害剤となり得ることも知られている。そこで、次にヒトMDR1、MRP1またはMRP2を発現させた昆虫細胞membraneを用いて、TAM *N*-グルクロニドが各トランスポーターの基質となり得るかについての検討を行った。その結果、ヒトMRP1を発現したmembraneのみがATPase活性を示し、TAM *N*-グルクロニドがMRP1の基質となり得ることが明らかになった。

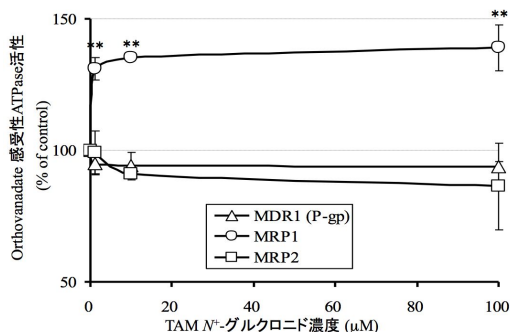


図5. 各種発現ABCトランスポーターのATPase活性に及ぼすTAM *N*-グルクロニドの作用

以上のように、MCF-7 細胞において UGT1A4 が発現することにより、TAM が TAM N-グルクロニドへと代謝され、細胞内 TAM 濃度が減少することが TAM 耐性化の一要因となり得ることが示された。一方、この TAM N-グルクロニドは ER に対して TAM と同程度の親和性を保持しており、また TAM に比して弱いものの抗エストロゲン作用を有していることも知られている。そのため、TAM N-グルクロニド生成は TAM の薬効を増強する可能性も考えられてきた。しかしながら、本研究でその関与が示唆された MRP1 が乳がん細胞中で UGT1A4 と共に発現した場合には、TAM N-グルクロニドの細胞外への排泄が促進されることで、TAM 耐性化に対しては UGT1A4 と相加的あるいは相乗的な働きを示すことが示唆された。すなわち、UGT1A4 による TAM のグルクロン酸抱合と、それに引き続く MRP1 による TAM N-グルクロニドの細胞外排泄により、細胞内 TAM 濃度が低下することが耐性化を増強する可能性も考えられた。

(2) TAM 耐性化 MCF-7 細胞の樹立と性質

TAM 耐性化 MCF-7 細胞の樹立

MCF-7 細胞を TAM (1 μ M) が共存した状態で継代培養を続け、耐性化して生存した細胞をクローン化して TAM 耐性 MCF-7 細胞株 TAMR-MCF-7 として 2 系統を得た。なお、25 ヶ月間の培養で耐性化した TAMR-MCF-7A および 35 ヶ月の培養で得たものを TAMR-MCF-7B とした。

TAM 耐性化細胞のエストロゲン感受性

TAMR-MCF-7 (7A および 7B) 細胞を用いて、エストロゲン(17 β -エストラジオール、E2)及び TAM に対する感受性を検討するため、細胞増殖実験を行った。また比較として MCF-7 野生株(-wild)および MCF-7-1A4 株(#43)についても同様の実験を行った。なお、増殖実験は、E2 (0.1 nM) および TAM (100 nM) をそれぞれ単独で添加する系と、E2 (0.1 nM) および TAM (100 nM) を添加して行う系の 2 種類の条件で行った。

その結果、E2 の単独添加によって MCF-7-wild 細胞および MCF-7-1A4 (#43) はいずれも増殖が促進され、E2 を添加していないコントロールと比較して有意に増加しており、エストロゲンに対する感受性を有していた(図 6)。TAM の単独添加では、いずれの細胞でもコントロールと比較して緩やかな増殖曲線を示し、TAM のアゴニスト作用が確認された。さらに、E2 (0.1 nM) 共存下で TAM を添加した場合、MCF-7-wild 細胞では E2 を単独添加した場合と比較して、E2 による細胞増殖促進効果は TAM の添加により抑制され、その増殖は有意に減少を示し、TAM の抗がん作用が示された(図 6)。一方、MCF-7-1A4 (#43) 細胞では TAM を添加しても E2 による細胞増殖促進効果は影響を受けず、培養 9 日目以降では E2 単独添

加の場合を上回る増殖曲線を示した。

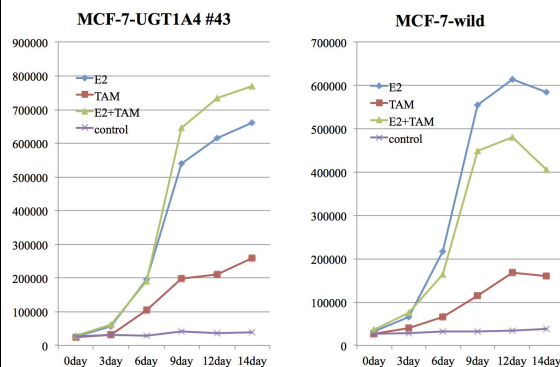


図 6. MCF-7-1A4 (#43)および MCF-7-wild の増殖曲線

続いて、TAMR-MCF-7 (7A および 7B) 細胞を用いて、E2 ならびに TAM に対する感受性を検討するために細胞増殖実験を行った。その結果、E2 の単独添加によって TAMR-MCF-7 細胞はいずれも増殖が促進され、E2 を添加していないコントロールと比較して有意に増加しており、エストロゲン感受性を有していた(図 7)。TAM を単独添加した場合、7B 細胞ではコントロールに比較して緩やかな増殖曲線が認められた。しかしながら、7A 細胞では、E2 単独添加した場合と同程度の増殖が認められた。さらに、E2 共存下で TAM を添加した場合、両細胞株ともに E2 単独添加と同様の増殖曲線を示し、TAM の細胞増殖抑制作用は失われており、TAM 耐性細胞となっていることが明らかになった。しかしながら、増殖様式が異なることから両株の耐性化機構は異なる可能性が示された。

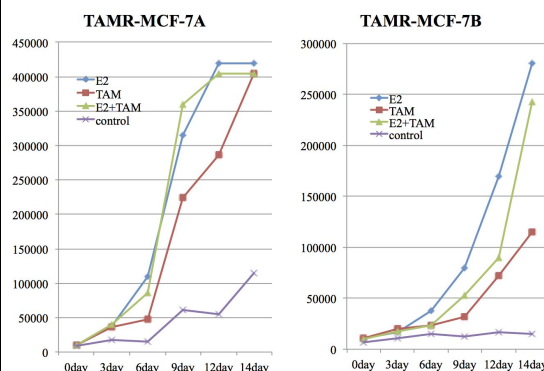


図 7. TAMR-MCF-7A および 7B の増殖曲線

(3) Real-time PCR 法による細胞増殖因子の mRNA 発現変動

MCF-7-1A4 細胞における各種増殖因子の発現

MCF-7-1A4 (#43 および #45) 細胞、および MCF-7-wild 細胞から抽出した total RNA より作製した cDNA を用いて、real-time PCR 法により 14 種の細胞増殖調節因子(ER α 、ER β 、PR α 、PR β 、HER-2、PKC α 、PKC δ 、IGF-1R、IGF-2R、IR-A、IR-B、BCAR-1、

BCAR-3、Med1) 並びに UGT1A4 を含む計 15 種の細胞内因子について mRNA の発現変動解析を行った。なお、結果は MCF-7-wild 細胞での発現量を 1 とした時の相対発現量で示す。

UGT1A4 の発現量は MCF-7-1A4 (#43 および #45) 細胞では、MCF-7-wild 細胞と比較してそれぞれ 16,900 倍及び 1,558 倍と著しい増加が認められた(図 8 左)。次いで、各種細胞増殖調節因子の変動を MCF-7-wild 細胞と比較すると、#43 細胞において ER β が 2.52 倍、PR α が 2.45 倍、PR β が 2.49 倍および BCAR-1 が 2.13 倍と高発現を示した。しかしながら、その他細胞増殖調節因子においては著しい発現変動は認められなかった(図 8 右)。同様に #45 細胞においては、PR α が 4.90 倍、PR β が 3.82 倍および IGFR-1 が 2.12 倍とやや高発現を示した。しかしながら、その他細胞増殖調節因子においては著しい発現変動は認められなかった。

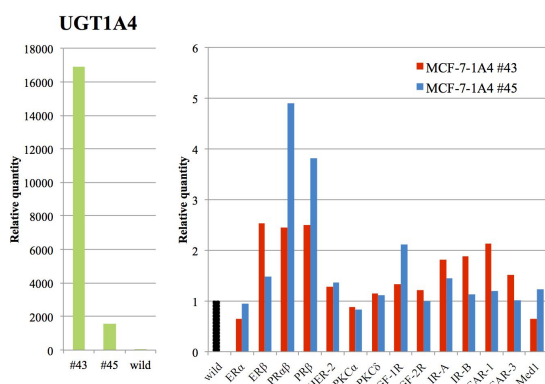


図 8. MCF-7-1A4 細胞における UGT1A4 および各種増殖因子の mRNA 発現量

TAMR-MCF-7 細胞における各種増殖因子の発現

TAMR-MCF-7 (7A および 7B) 細胞について同様に各種 mRNA の発現変動解析を行った(図 9)。その結果、UGT1A4 mRNA の発現量は、MCF-7-wild 細胞と比較してそれぞれ 0.63 倍及び 1.60 倍と多少の発現変動が認められた(図 9 左)。次いで、各種細胞増殖調節因子の変動を MCF-7-wild 細胞と比較すると、7A 細胞では ER β 、PR α 、PR β および IGFR-1 の著しい発現低下が認められた。一方、HER-2 が 3.08 倍、PKC δ が 2.58 倍および BCAR-3 が 2.15 倍と幾つかの因子で著しい発現増加が認められた(図 9 右)。

7B 細胞でも PR α が 0.11 倍および PR β が 0.05 倍と著しい発現低下が認められた。一方、PKC δ が 3.17 倍、IGFR-1 が 2.23 倍と著しい発現増加が認められたことに加え、HER-2 が 1.70 倍発現増加を示した(図 9 右)。

これらのことから、本研究で得られた TAM 耐性株である TAMR-MCF-7A および 7B 細胞の TAM 耐性化は想定した UGT1A4 の高発現によるものではなく、他の因子が関与している可能性が示唆された。そのなかで

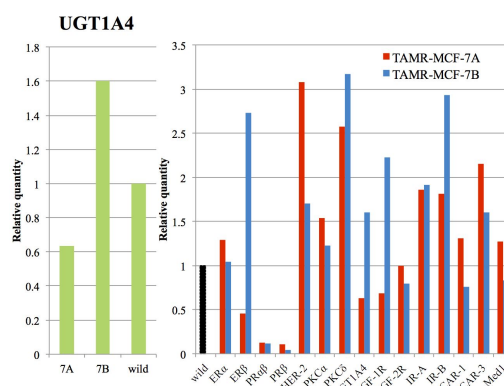


図 9. TAMR-MCF-7 細胞における UGT1A4 および各種増殖因子の mRNA 発現量

も特に、最も高値を示した HER-2 および PKC δ の過剰発現が TAM 耐性化に寄与している可能性が考えられる。しかしながら、7A と 7B 株で耐性化機構が異なると考えられるように耐性株ごとに機構が異なる可能性はあり、今後も薬物代謝酵素変動による耐性化機構を検討する必要があると考える。

結論

本研究では、MCF-7-1A4 細胞における TAM *N*-グルクロニドの生成の証明ならびに細胞外排泄に關与するトランスポーターの分子種を初めて明らかにした。すなわち、TAM *N*-グルクロニドの細胞外排泄には、ABC トランスポーターの分子種のひとつである MRP1 が關与していることが強く示唆され、UGT1A4 による TAM の *N*-グルクロン酸抱合と、それに引き続く MRP1 による細胞外排泄が TAM 耐性化に關与する可能性が示唆された。

さらに MCF-7-1A4 細胞における細胞増殖調節因子の mRNA 発現変動を初めて明らかにした。この結果から、MCF-7-1A4 細胞が獲得した TAM 耐性能には各種細胞増殖調節因子の変動の關与ではなく、薬物代謝酵素 UGT1A4 の過剰発現による TAM の *N*-グルクロニド生成が關与していることが強く示唆された。

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)

[学会発表](計 1 件)

小倉健一郎、木下 隼、大沼友和、西山貴仁、平塚 明、タモキシフェン耐性 MCF-7 細胞における細胞増殖調節因子の発現変動、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月、兵庫県神戸市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小倉 健一郎 (OGURA, Kenichiro)
東京薬科大学薬学部・准教授
研究者番号：10185564