

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659034

研究課題名(和文) セクレターゼ活性調節因子の同定と解析

研究課題名(英文) Identification and functional analysis of gamma-secretase-modulating factors

研究代表者

岩田 修永 (IWATA, Nobuhisa)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号：70246213

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：先行研究でiPS細胞から神経細胞へ分化誘導する際、分化誘導期間依存的にA<sub>42</sub>/A<sub>40</sub>産生比が低下することを見出した。γ-セクレターゼ構成成分の発現レベルは変化していないことから、γ-セクレターゼ活性を修飾しA<sub>42</sub>/A<sub>40</sub>比を低下する因子が存在することが示唆された。そこで、分化誘導期間に依存した遺伝子発現プロファイルを解析し、γ-セクレターゼ活性修飾因子の候補を絞り込み、これらの遺伝子を株化細胞に遺伝子導入して、分泌されるA<sub>42</sub>/A<sub>40</sub>比を測定した。その結果、現在までにセクレターゼ活性修飾因子として先ず亜鉛トランスポーターを同定することに成功している。

研究成果の概要(英文)：We previously found that a production ratio of A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub> was decreases in a differentiation day-dependent manner when we differentiated human iPS cells to neuronal cells, suggesting that a γ-secretase-modulating factor may be expressed in the cells, because gene expression of any component of the γ-secretase complex was not changed. So, we analyzed a neuronal differentiation day-dependent gene expression profile and selected some genes as a tentative candidate gene of γ-secretase-modulating factor. We cloned the tentative candidate genes, transfected them into neuronal cells, and measured a production ratio of A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub> in cultured medium. To date, we identified one of zinc transporter as γ-secretase-modulating factor. Now, we are planning to confirm this function of the zinc transporter using some different experimental paradigms.

研究分野：神経薬理学

キーワード：アルツハイマー病 アミロイド ペプチド セクレターゼ プレセニリン 活性調節

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 研究の学術的背景

アルツハイマー病の発症には脳内アミロイドペプチド(A $\beta$ )の蓄積が引き金となるが、特にA $\beta$  40よりもC末端の2アミノ酸残基が長いA $\beta$  42がより凝集性が高く神経病理の形成に中核的役割を果たす。セクレターゼは、アミロイド前駆体タンパク質 APP から A $\beta$  の最終的な切り出しに関わる酵素でプレセニン(PS)、ニカストリン、Aph1 および Pen2 によって構成される膜タンパク質複合体として機能する。この酵素の切断特異性の柔軟さが産生する A $\beta$  の C 末端の多様性を生じている。一方、セクレターゼには APP 以外にも Notch を含む数多くの内在性基質が存在するため、直接的な阻害剤は副作用が多く、アルツハイマー病の治療目的には使用できない。そのため、A $\beta$  40 産生には影響せず A $\beta$  42 産生のみを選択的に阻害するようなセクレターゼ調節薬の開発が望ましい。家族性 AD に関連した PS 遺伝子の変異が A $\beta$  切り出しにおける切断部位の特異性を変化させることは良く知られているが、この特異性を修飾する分子については全くと言って良いほど明らかにされていない。後述のように、研究代表者の先行研究から、このような分子の存在を示唆が示唆され、予想通り研究が進めば、今後の研究の萌芽的成果につながると考えた。

### (2) 当該分野における本研究の学術的な特色及び予想される結果と意義

従来の研究では、免疫沈降などの方法で PS 分子またはセクレターゼ複合体と相互作用する分子をスクリーニングし、活性調節因子(必ずしも切断部位調節因子ではない)を同定する戦略が取られていた。申請者の研究は、最初に切断特異性の変化(A $\beta$  42/A $\beta$  40 比の変化)を現象として見出し、この発見が iPS 細胞技術(広く周知されている技術であるが、実際に実行し応用できるのは限られた研究室である)の応用によって得られたことは独創性が高いと言える。上述のようにセクレターゼが APP 以外にも数多くの内在性基質の切断に関与することは、本酵素活性の切断特異性の変化が神経分化に深く関わる可能性を示唆し、セクレターゼに新たな機能を付与する研究につながると考えられる。一方、セクレターゼを調節する新規分子を同定できれば、アルツハイマー病の創薬に新たな作用点を提供することになり、これは学術的意義のみならず、臨床的・経済的にも大きな意義を持つと考えられる。

## 2. 研究の目的

iPS 細胞から神経細胞へ分化する過程で、分化誘導期間の時期特異的にセクレターゼの切断特異性が調節を受け、培養上清中に分泌された A $\beta$  の A $\beta$  42/A $\beta$  40 比が変化することを見出した(Yahata et al., PLoS One, 2011)。この切断変化が起きる前後の細胞を用いて、DNA マイクロアレイを行い、発現変化が起きる複数の遺伝子を同定した。本研究では、これらの遺伝子

がセクレターゼの切断特異性を調節することができるのか、Notch のプロセッシングなど神経分化に何らかの役割を果たすのかを検討し、セクレターゼの神経分化における役割を明らかにすると共に、セクレターゼを調節する新たな作用点としてアルツハイマー病の創薬に繋げることを最終目標とする。

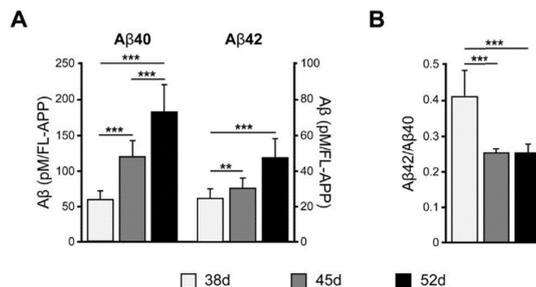


図 1. ヒト iPS 細胞由来神経細胞の分化誘導期間における A $\beta$  産生および A $\beta$  42/A $\beta$  40 産生比の変化  
ヒト iPS 細胞クローン 253G4 を神経細胞に分化させ、分化誘導期間 38 日目、45 日目および 52 日目における分泌 A $\beta$  量を測定した。分化誘導期間の持続によって産生する A $\beta$  量は増加したが、A $\beta$  42/A $\beta$  40 比は低下した。

本研究の斬新なアイデアやチャレンジ性について  
従来、培養細胞を用いた実験では株化細胞が汎用されてきたが、これらの細胞は染色体に異常を有し、遺伝子発現パターンや細胞の応答性は生体内の細胞やプライマリー細胞と大きく異なる。さらに、ヒトのプライマリー細胞においては入手が制限されるため汎用性は高くない。AD 研究分野の細胞培養実験では、HEK293, H4, SHSY-5Y, Neuro2a など限られた細胞株を用いて研究が行われ、例えこれらの細胞間でセクレターゼの基質特異性の柔軟さによって生じる A $\beta$  42/40 比の微細な変化が現れたとしても単なる細胞間の違いや実験条件の違いによって当然のことと見逃されてしまう。それ故、本研究を着想するに至った発見が、iPS 細胞から神経細胞への分化誘導実験で見出されたことに端を発することは斬新性が高いと言って良い。

家族性 AD では、PS1, PS2 や APP などの原因遺伝子の変異が A $\beta$  42/40 比を上昇させる明らかになっているが、孤発性 AD では一般的に分解系の低下が A $\beta$  蓄積の主要因と理解されている。無論、孤発性 AD で何らかの分子が A $\beta$  42/40 比を上昇させるように機能していることは否定できないが、このような修飾分子が明らかになっていないので、発症メカニズムとの関連性を議論できない。

iPS 細胞の神経分化誘導期間依存的に A $\beta$  42/40 比の変化が現れることは単にセクレターゼ修飾因子の存在を示唆するだけでなく、神経分化におけるセクレターゼの機能変化をも示唆しており大変興味深い。現在、DNA マイクロアレイで A $\beta$  42/40 比の変化が現れる前後で約 40 種の遺伝子の発現が変化することを見出しているが、これがセクレターゼの機能変化と

独立して起こる現象である可能性も否定できず、その意味ではチャレンジングな研究と言える。その場合でも、これらの遺伝子が神経細胞への分化へ深く関与することが明らかにできれば、発生学的な重要な知見となり、萌芽的な研究になると考えた。

本研究の期待される発展性および波及効果

本研究が成功裏に進んだ場合、以下の成果が期待される。

- i. セクレターゼ活性調節分子の同定と調節メカニズムの解明
- ii. AD 創薬に向けた新規標的分子の同定
- iii. 孤発性 AD の発症メカニズムの解明
- iv. セクレターゼ活性の変化が神経分化に及ぼす役割の解明
- v. 神経分化メカニズムの解明

本研究では扱う候補遺伝子は iPS 細胞から分化させた神経細胞で同定されたものであり、この遺伝子を H4 や HEK などのいわゆる株化細胞に遺伝子導入した場合には セクレターゼ活性を変化するような効果が得られず、iPS 細胞由来神経細胞でのみ効果が得られるなら、今後 iPS 細胞をアルツハイマー病の研究に使用していく意義が強まるのではないかと考えた。

### 3. 研究の方法

#### (1) 候補遺伝子のクローニング

入手可能な候補遺伝子の cDNA クローンは、理化学研究所バイオリソースセンター (RBC) から入手した。

#### (2) 動物細胞発現ベクターの構築

候補遺伝子 cDNA は、各々のエピトプタグ配列 (N 末端, 3×Flag タグ; C 末端, HA タグ) を組込んだ動物細胞発現ベクター pcDNA3.1 を用意し、それぞれ制限酵素配列を含むプライマーと PrimeSTAR® DNA Polymerase (タカラバイオ) を用いて、翻訳領域をポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction; PCR) で増幅後、マルチクローニングサイトに挿入した。選択した制限酵素サイトは以下の通りである。これらのベクタープラスミド挿入された cDNA の配列は DNA シークエンスで確認後、Endotoxin Free Plasmid DNA Midi Kit (QIAGEN) で精製し、トランスフェクション用プラスミドとした。

#### (3) 細胞培養および遺伝子導入

スウェーデン型変異を持つヒト APP695 を安定過剰発現するヒト神経膠腫 H4 細胞株 H4 1-NL を  $5 \times 10^4$  cells/well になるように 24 well プレートに撒き、10% FBS、ペニシリン + ストレプトマイシン (P/S) を添加した DMEM 中で培養した。24 時間後 X-treme GENE HP DNA Transfection Reagent (Roche) を用いたりポフェクション法で行い、候補遺伝子を挿入した pcDNA3.1 およびコントロールとして pcDNA3.1 (mock) でトランスフェクションした。各プラスミドは  $1 \mu\text{g}/100 \mu\text{L}$

となるように OPTI-MEN で希釈後、DNA とトランスフェクション試薬が 1:1 となるよう混合し、 $50 \mu\text{L}$  を細胞に添加した。この時、10% FBS を添加した DMEM に培地を交換し、37 °C、5% CO<sub>2</sub> 濃度で培養した。

#### (4) サンプル調製

トランスフェクション後 48 時間で、培地を全量回収し、遠心分離 ( $4,000 \times g$ , 10 min, 4 °C) を行い、上清を medium サンプルとした。細胞は 0.8 mL の PBS 中に回収し、遠心分離 ( $4,000 \times g$ , 10 min, 4 °C) を行い上清を取り除いた後、HBST (0.5% Tween 20) バッファーで可溶化し、遠心分離 ( $173,000 \times g$ , 10min, 4 °C) を行い上清を lysate サンプルとした。

#### (5) ウェスタンブロットングによる候補タンパク質の発現確認

BCA Assay Kit を用いて、cell lysate のタンパク量を測定した。cell lysate はその測定値をもとにタンパク量が  $0.5 \mu\text{g}/\mu\text{L}$  になるように lysis buffer と 2× サンプルバッファーを加えてウェスタンブロットング用サンプルを調製した。また p 10 サンプルは、2× サンプルバッファーを等量 ( $25 \mu\text{L}$ ) 加え、同様に調製した。サンプル調製後は 5 分間煮沸処理を行った。

#### (6)-1. A の定量: ELISA 法

細胞培養後に回収した medium サンプルについて、A 11-28 に特異的な BNT77 抗体および A 40 の C 末端に特異的である BA27 もしくは A 42 の C 末端に特異的な BC05 抗体を組み合わせさせたサンドイッチ ELISA を用いて A の定量を行った。

#### (6)-2. A の定量: 定量的ウェスタンブロット (WB)

A 38, A 40, A 42, A 43 を尿素を含む SDS- ポリアクリルアミドゲルにて分離し、抗 pan-A 抗体 (6E10) を用いた WB を行い定量化する。この方法は、A 40 および A 42 のみならず、A 38, A 43 の量的変化を目視で確認できる。最近明らかにされた 3 アミノ酸残基切断仮説に従えば、A 40 と A 43 および A 38 と A 42 はそれぞれ独立した経路によって産生する。従って、セクレターゼ活性が変化を受けた場合、A 40 と A 43 の産生量は逆比例し、A 38 と A 42 についても同様なことが起こる。申請者の研究グループで最近明らかにしたように、A 40 が低下した場合、凝集性の高い A 43 の上昇が起こり、アミロイドの蓄積が促進することがあるため、これらの現象を注意深く観察する必要がある (Nature Neuroscience 14(8): 1023-1032, 2011)。これらの A の分離には、20 cm 以上の長さの分離ゲルを用いる必要があるため、本申請予算で大型ゲル電気泳動装置を購入する (図 2)。A 分子種の比が セクレターゼの機能変化であることを示すために、APP やセクレターゼ構成成分を WB にて解析し、発現量は変化していないことを確認した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 候補遺伝子のサブクローニングと発現確認

ヒト iPS 細胞から神経細胞への分化誘導時に分化誘導期間に依存して発現が変化し、A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub> 産生比の低下に關与する可能性がある遺伝子として 13 遺伝子を選択した。これらの候補遺伝子の cDNA をエピトープタグ配列 (N 末端, 3 × Flag タグまたは C 末端, HA タグ) を組込んだ動物細胞発現ベクター pcDNA3.1 にサブクローニングし、DNA 配列を確認後、H4 1-NL にトランスフェクションして、細胞抽出液を抗タグ抗体を用いたウエスタンブロット法により発現解析を行った(表 1)。現在までに 13 種類の遺伝子について、動物細胞発現ベクター pcDNA3.1 へのサブクローニングに成功し、12 種類について培養細胞での発現を確認した。

表 1. 候補遺伝子コンストラクトと発現確認

候補遺伝子	ORF (bp)	MW(Da)	タグ	コンストラクト	発現確認
SLC39A3	945	33,601	HA		++
			FLAG		++
SPOCK2	1,275	46,779	HA		+
			FLAG		+
CA10	987	37,563	HA		+
			FLAG		+
abLIM3	2,052	77,802	HA		+
			FLAG		+
TMEM178	894	33,019	HA		+
			FLAG		+
GABBR2	2,826	105,821	HA	×	△
			FLAG		+
PAK7	2,160	80,745	HA		+
			FLAG		+/-
TRIL	2,436	88,723	HA		-
			FLAG		+
ST6GAL2	1,368	60,158	HA		+
			FLAG		+
VAT1L	1,260	45,899	HA		++
			FLAG		++
VAT1	1,182	41,920	HA		++
			FLAG		++
MYT1L	3,561	133,043	HA		+
			FLAG		+
PTPRM	4,356	163,682	HA		未解析
			FLAG		未解析

##### (1) A ELISA による A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub> 産生比の解析

セクレターゼ活性調節因子としての亜鉛トランスポーターの同定

A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub> 比の低下をもたらすセクレターゼ活性調節因子の取得を目指し、複数の候補遺伝子をクローニングし、株化細胞に遺伝子導入したところ、分泌される A<sub>β</sub> の A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub> 比を変化させる遺伝子として、先

ず最初に亜鉛トランスポーターを同定することに成功した(図 2)。また、ウエスタンブロット法を用いた詳細な解析によって、セクレターゼによる APP-CTF の 45-42 間の切断を亢進させることが判った(図 3)。

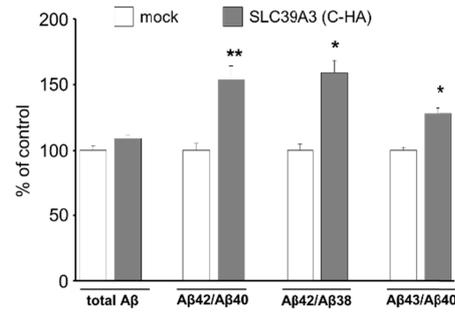


図 2. SLC39A3 過剰発現による A<sub>40</sub>, A<sub>42</sub>, A<sub>43</sub> 産生比の変化

SLC39A3(HA tag at C-terminal)を APP<sup>sw</sup> を安定発現する細胞株(H4)に遺伝子導入した後、細胞外に分泌される A<sub>40</sub>, A<sub>42</sub>, A<sub>43</sub> を定量し、産生比率を算出した。

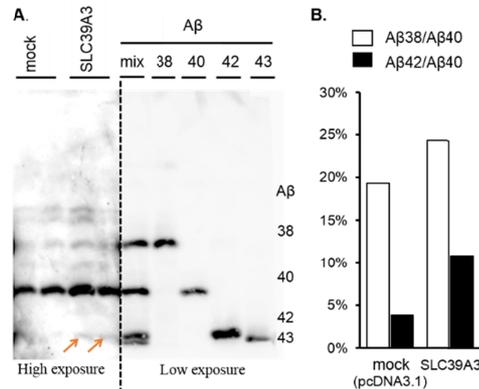


図 3. SLC39A3 過剰発現 H4 1-NL 細胞が分泌する A<sub>β</sub> 分子種の量比

A. 培養上清に分泌された A<sub>β</sub> のウエスタンブロット解析。ゲルの左側には 5 倍濃縮した培地を 20 μL 泳動した。ゲルの右側には合成 A<sub>β</sub> 38, 40, 42, 43 標準品を泳動した。mix は以下の量を含む: A<sub>β</sub> 38, 25 pg; A<sub>β</sub> 40, 18.75 pg; A<sub>β</sub> 42, 7.5 pg; A<sub>β</sub> 43, 7.5 pg。培地中に含まれる A<sub>β</sub> 42 のシグナルを矢印で示してある。B. A におけるシグナルを数値化し、A<sub>β</sub> 38/A<sub>β</sub> 40 比および A<sub>β</sub> 42/A<sub>β</sub> 40 比として示した。

ただし、この解析系は遺伝子の過剰発現系であるので、今後は株化細胞、初代培養神経細胞や iPS 細胞由来神経細胞から RNAi 法を用いて亜鉛トランスポーター遺伝子をノックダウンして、A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub> 産生比の低下が観察されるかを検討し、過剰発現系の実験結果との整合性を確認すると共に、遺伝子ノックアウトマウス動物の施設への導入や *in vivo* 過剰発現用のウイルスベクターを作製するなどして AD の標的分子になりえるか否かについて検討する。さらに、亜鉛トランスポーターが直接的にセクレターゼに結合して切断活性を変化させるのか、または亜鉛トランスポーターとしての生理的役割を介して間接的に A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub> 比を変化させるのかを明

らかにすることも必要と考えている。前者については、免疫沈降実験や二重免疫細胞染色実験を行い、タンパク質-タンパク質間相互作用を解析し、両分子の結合部位を明らかにする。これにより、亜鉛トランスポーターまたはセクレターゼに結合して相互作用を阻害するような化合物をスクリーニングすることで創薬研究に展開する。一方、後者であれば亜鉛トランスポーターに作用し、機能に拮抗する化合物のスクリーニングへと展開していく予定である。

#### その他の遺伝子の解析

次に、TAGLN, TMEM178, SPOCK2, VAT1, VAT1L, ST6Gal2 について、同様に解析を行ったところ、図4に示すようにTMEM178, SPOCK2, VAT1, VAT1L, ST6Gal2 について A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub> 産生比の低下が観察された(図4)。

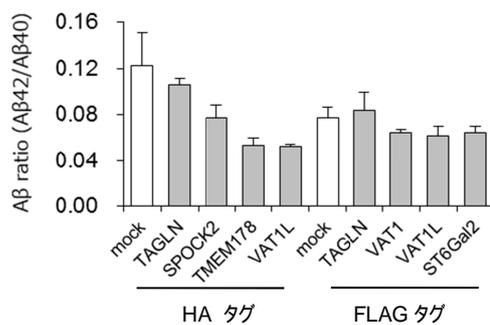


図4. 候補遺伝子過剰発現細胞により分泌された A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub> 産生比

しかしながら、TMEM178, VAT1L, VAT1 この3つの候補因子に絞り込み、再現性の確認を行ったところ、前項の亜鉛トランスポーター遺伝子の場合と異なり、一部の遺伝子について再現性が得られない結果となった。(図5)。これは、遺伝子導入の効果が小さい場合は、実験条件の僅かな変化で、A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub> 産生比が変化してしまうと考えた。また、導入した遺伝子が十分に発言するまでに、産生された“いわゆる持越し”の内在性 A<sub>42</sub> レベルによって導入遺伝子の効果が打ち消されると推測された。そこで、次項目のように実験系を微修正する試みを行った。

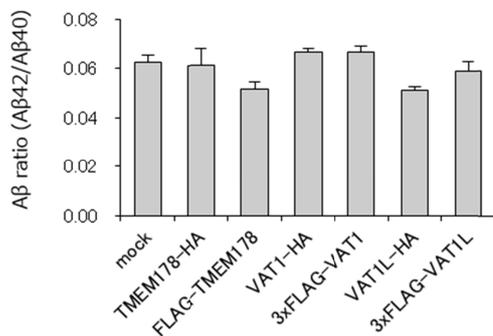


図5. TMEM178, VAT1, VAT1L 過剰発現細胞により分泌された A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub> 産生比(確認実験)

ELISA 用サンプルの調製のための条件検討  
実験系の微調整のためには、トランスフェクションから細胞回収までの培養時間、培地交換の有無、交換する培地の種類(10% FBSの有無)について条件検討を行った。トランスフェクション後に培地を交換することには、medium 中に含まれるトランスフェクション前の内在性の A<sub>42</sub> 量をリセットする目的があり、さらに交換する培地を無血清培地にすることで、iPS 細胞から神経細胞への分化の条件に近づけ、FBS 中のプロテアーゼや A<sub>42</sub> と結合するタンパク質が関与する可能性を除去する目的がある。そこで、図6に示すような各タイムコースで検討を行った。また、今回の条件検討では VAT1L-HA のトランスフェクション効率を指標にした。

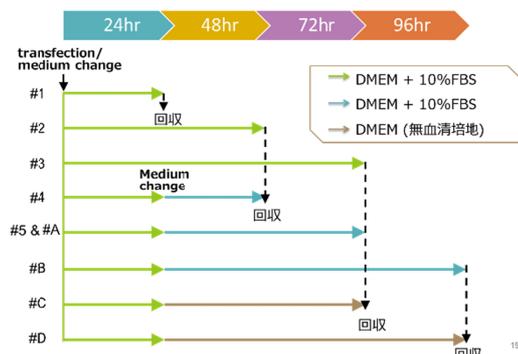


図6. 条件検討におけるトランスフェクションから細胞回収までの各タイムコース

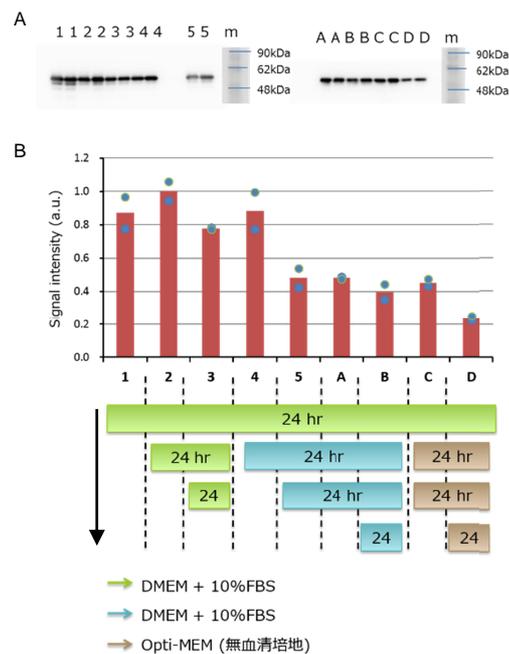


図7. 導入遺伝子の発現に及ぼす血清の有無と培地交換の影響

A. ウェスタンブロット法により各培養条件でトランスフェクションを行った際の VAT1L-HA の発現を確認した。B. A のシグナル強度のグラフ化とトランスフェクションから細胞回収までの培養時間、培地交換の有無、培地の種類(FBSの有無)などの条件

VAT1L-HA cDNA を細胞にトランスフェクションし、一定期間後に細胞を回収してウエスタンブロッティングを行い(図 7A)、そのシグナル強度を定量した(図 7B)。この実験結果から、培地交換を行わない条件(1~4)で VAT1L-HA 発現が高いが、培地交換を行った場合(4,5)でも発現量は 7~9 割程度にしか低下しなかった(条件 2 vs 4, 3 vs 5)。培地を無血清培地に交換した場合においても、血清含有の培地と比べて候補遺伝子の発現量にはあまり差がないことがわかった(条件 A vs C, B vs D)。今回の結果と以上の考察から、今後は A 各分子種の定量は図 7 の実験で示した条件 C の条件がベターであると考えた。しかしながら、この条件で medium 中に含まれるトランスフェクション前の内在性の A 量をリセットすると、A EKISA によって検出するレベルが極端に小さくなるため、培養する細胞数を増やし、かつ使用する medium 量を最小限に少なくするなど工夫が必要である。

本研究期間は終了するが、これまでの研究で得られた成果を基にして、今後さらに研究を発展させていく予定である。

#### 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 0 件)

(学会発表) (計 6 件)

岩田修永. iPS 細胞を用いたアルツハイマー病の病態解析. JST-再生医療実現拠点ネットワークプログラム [疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究]・JST-CREST[iPS 細胞領域]合同シンポジウム(東京、2015 年 2 月 23 日、東京国際フォーラム)

岩田修永. アルツハイマー病の病態メカニズムと新たな治療の試み. 沖縄認知症ネットワーク研究会第 24 回学術集会(特別講演)(那覇、2014 年 11 月 15 日、沖縄県医師会館)

岩田修永. iPS 細胞を用いたアルツハイマー病の発症機構と遺伝子治療. 長崎県小児科医学会総会 学術講演会(特別講演)(長崎、2014 年 4 月 19 日、ホテルニュー長崎)

浅井 将、中野梨絵、小出恵理子、森田知樹、荒木 希、渡邊かおり、八幡直樹、関 恒慶、小林 千浩、戸田達史、城谷圭朗、井上治久、岩田修永. iPS 細胞の神経分化過程における A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub> 産生比の変化とその責任遺伝子の解析. iPS 細胞研究の今「iPS 細胞」研究支援 3 制度合同シンポジウム 2014(東京、2014 年 1 月 14 日・15 日、日本未来館)

浅井 将、中野梨絵、荒木 希、渡邊かおり、八幡直樹、関 恒慶、小林千浩、戸田達史、城

谷 圭朗、井上治久、岩田修永. 神経分化過程における A<sub>40</sub> と A<sub>42</sub> の産生比の変化とその責任遺伝子の解析. 第 86 回日本生化学会大会(横浜、2013 年 9 月 11 日~13 日、パシフィコ横浜)

岩田修永. iPS 細胞技術を応用したアルツハイマー病病態解析と創薬および診断法の開発研究. 世保市医師会勤務医部会総会学術講演会(招待講演)(佐世保市、2013 年 02 月 15 日~2013 年 02 月 15 日、佐世保市医師会館)

(図書) (計 0 件)

(産業財産権)

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

(その他)

ホームページ等

<http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/biotech/index-j.html>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

岩田修永 (IWATA, Nobuhisa)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号: 70246213