

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460200

研究課題名(和文) 脳内薬物代謝システムの機能解明に基づく脳内薬物相互作用予測法の開発

研究課題名(英文) Possibility of drug interaction in the brain caused by changes in drug metabolism

研究代表者

加藤 美紀 (Kato, Miki)

名城大学・薬学部・准教授

研究者番号：70345594

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は脳内薬物代謝システムの変動について解明することを目的とした。ラット脳内にはUDP-グルクロン酸転移酵素などの薬物代謝酵素が発現しており、ラットへのフェニトインやフェノバルビタール投与により、UDP-グルクロン酸転移酵素の発現が増加した。フェノバルビタールによる当該発現変動は、酸化ストレスが発生したことに起因した。薬物代謝酵素の誘導作用を有する薬物の服用によって、脳内に移行し脳内で代謝される可能性がある薬物の脳内濃度を变化させる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify drug metabolism systems in the brain and the changes in these systems caused by xenobiotics. Drug-metabolizing enzymes were expressed in the rat brain, and their expression was induced by treatment with phenytoin or phenobarbital, which are anti-epileptic agents. Intraperitoneal phenobarbital treatment induced the production of reactive oxygen species that consequently caused the expression of drug-metabolizing enzymes. These changes in expression could affect pharmacological effects of drugs and physiological function of the brain, because of alterations in the concentrations of the drugs and endogenous compounds in the brain.

研究分野：薬物動態学

キーワード：薬物代謝 グルクロン酸抱合 UGT 脳 酵素誘導

1. 研究開始当初の背景

脳科学は 21 世紀の自然科学の柱の一つである。脳科学研究により、現代社会が抱える深刻な問題である高齢者の認知症やうつ病などの精神疾患や記憶障害、子供の学習・社会性・行動の障害が解明されることで、我が国の医療・福祉の向上に貢献できると考えられる。従って、脳の高次機能を理解することは最重要かつ必須の課題であり、社会的ニーズが高い。

薬物の薬効と副作用発現には薬物の体内動態が深く関与している。治療効果向上ならびに副作用の軽減を目指すためには、薬物の体内動態を理解せねばならない。体内動態に関与する因子として最も重要なものの一つに、薬物代謝酵素がある。薬物代謝酵素は肝臓に高く発現しているため、肝臓における薬物代謝酵素の機能や、肝臓の薬物代謝酵素が介する薬物相互作用について数多くの研究がなされている。しかし、脳内にも薬物代謝酵素が存在する。代表的なものとして、薬物代謝反応の中心を担う第一相反応酵素であるシトクロム P450 (CYP) や第二相反応酵素である UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) が挙げられる。CYP や UGT は抗うつ薬、抗てんかん薬や麻薬性鎮痛薬など、脳内で薬理作用を発現する薬物を代謝する。即ち、脳内の薬物代謝酵素は薬物の脳内動態に深く関与していると考えられる。これまでの研究では、全脳や、比較的大きな部位である小脳や大脳など、特定の部位のみを用いた検討がほとんどであり、脳では薬物代謝酵素の発現の局在性について検討されていない。従って、脳内代謝反応を正確に評価していない可能性がある。また、薬物は一般的に第一相反応(酸化、還元、加水分解)に続いて第二相反応(抱合)を受け、体外へと排泄される。これまで、特定の薬物代謝酵素のみに注目して検討される場合が多かった。しかし、第一相と第二相反応の両者について、発現とその変動を明らかにすることで、より正確に脳内薬物代謝システムを理解することができると考えられる。

薬効や副作用発現の予測は、全身循環系血中濃度の推移を基に行われている。しかし、実際には作用部位での薬物濃度を基に、薬効と副作用の発現を評価することがより適切である。従って、脳内薬物代謝システムの領域特異性とその変動を明らかにし、脳内薬物量の推移を予測することが、上述した精神疾患やてんかん、記憶障害などの薬物治療の適正化と脳内薬物相互作用の回避につながると考えた。

ヒトの脳を用いて実験することは倫理的にも極めて困難であるため、動物実験を代替法とすることが現状では最も妥当である。ラットは従来脳科学研究に頻用されてきた動物である。人間の脳はラットに比して圧倒的に大脳が大きい、小脳や脳幹は類似しており、神経伝達の基本回路や基本的反応も同じ

と言われている。従って、脳内動態の解明にはまず、ラットにおける脳内薬物代謝システムとその変動を明らかにし、それを基にヒトへの外挿を模索することが最善であると考えられる。

2. 研究の目的

ラットを用いて第一相反応と第二相反応から成る脳内薬物代謝システムの領域特異性とその変動について解明し、さらにラットおよびヒト培養細胞を用いた脳内薬物代謝システムの変動を明らかにすることを目的とした。具体的には下記 5 項目について明らかにする

- (1) ラット脳内薬物代謝システムの領域特異的な機能の解明
- (2) ラット脳内薬物代謝システムの変動の解明
- (3) ラット脳神経系培養細胞における薬物代謝システムとその変動の解明
- (4) ヒト脳内薬物代謝酵素の領域特異的な発現の解明
- (5) ヒト脳神経系培養細胞における薬物代謝システムとその変動の解明

3. 研究の方法

(1) 実験材料

アセトアミノフェン (APAP)、エチレンジアミン-*N,N,N',N'*-四酢酸 (EDTA)、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン (Tris) はナカライテスク (Kyoto, Japan) より購入した。SN-38 は東京化成工業 (Tokyo, Japan) より購入した。APAP β-D-グルクロニドナトリウム塩、アラメチシン、セロトニン (5-HT)、ウリジン 5'-ジホスホ-グルクロン酸 (UDPGA) は Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) より購入した。TRIzol 試薬は Life Technologies (Carlsbad, CA, USA) より購入した。ReverTra Ace qPCR Kit は TOYOBO (Osaka, Japan) より購入した。RQ1 RNase-Free DNase は Promega (Madison, WI, USA) より購入した。プライマーの合成は Greiner bio-one (Tokyo, Japan) に委託した。SYBR Premix Ex Taq は TAKARA BIO (Shiga, Japan) より購入した。5-HT-d4 β-D-グルクロニド、5-HT β-D-グルクロニドは Toronto Research Chemicals (Toronto, Canada) より購入した。アセトニトリル、60%過塩素酸、カルバマゼピン、フェノバルビタール (PB)、フェニトイン、MgCl₂ は和光純薬工業 (Osaka, Japan) より購入した。試薬および器具は適宜オートクレーブ処理した。

(2) 実験動物

以下の実験は名城大学動物実験委員会の承認に基づいて行った。8 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットの脳を常法に従い、小脳、前頭皮質、頭頂皮質、梨状皮質、海馬、延髄、嗅球、線条体、視床に 9 分割した。カルバマゼピンおよびフェニトインは 100

mg/kg、PB は 80 mg/kg で 7 日間連続腹腔内投与した。

(3) total RNA の抽出

TRIzol 試薬のプロトコールに従い、total RNA を抽出した。なお、各臓器から抽出した total RNA はラット 5 匹のプールとした。

(4) デオキシリボヌクレアーゼ処理

RQ1 RNase-Free DNase を用いてプロトコールに従い、(3) で得られた total RNA から genome DNA を除去した。

(5) 逆転写反応

ReverTra Ace qPCR RT Kit を用いてプロトコールに従い、total RNA から complementary DNA を合成した。

(6) リアルタイム PCR

(5) で得られた cDNA 溶液と各薬物代謝酵素に特異的なプライマー、SYBR Premix Ex Taq を用いて、リアルタイム PCR を行った。リアルタイム PCR の反応条件は以下の通りである。

Stage 1: 95 、 10 sec

Stage 2: 95 、 5 sec (Stage 2

60 、 60 sec repeat 40 cycles)

なお、ハウスキーピング遺伝子として β -actin を用いた。

(7) 脳ミクロソームの調製

ミクロソームは常法に従い調製した。各部位から調製したミクロソームは 10 匹のプールとした。

(8) グルクロン酸抱合活性

SN-38 グルクロン酸抱合活性

最終濃度が 50 mM Tris-HCl (pH7.4)、5 mM $MgCl_2$ 、25 $\mu g/mL$ アラメチシン、1 μM SN-38、0.1 mg/mL ミクロソームタンパク質となるように超純水を加え、全量 180 μL とした。37 で 2 分間プレインキュベーションを行った後、UDPGA (最終濃度 3 mM) を 20 μL 添加することで反応を開始した。37 で 60 分間インキュベーション後、200 μL のアセトニトリルを添加することで反応を終結させた。4 、 15,000 g で 10 分間遠心分離し、得られた上清を高速液体クロマトグラフィーで測定した。なお、分析カラムは Cosmosil 5C18-MS- (4.6 \times 150 mm, nacal tesque, Kyoto, Japan) を用いた。

5-HT グルクロン酸抱合活性

最終濃度が 50 mM Tris-HCl (pH7.4)、5 mM $MgCl_2$ 、25 $\mu g/mL$ アラメチシン、1 μM 5-HT、0.2 mg/mL ミクロソームタンパク質になるように超純水を加えて全量 180 μL とした。37 で 2 分間プレインキュベーションを行った後、UDPGA (最終濃度 3 mM) を 20 μL 添加することで反応を開始した。37 で 60 分間インキュベーション後、60% 過塩素酸を 20 μL 添加する

ことで反応を終結させた。内標準物質として 5-HT-d4 β -D-グルクロニドを添加した。得られた上清を液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計で測定した。なお、分析カラムは Develosil XG-C30 M3 (2.0 \times 150 mm, Nomura chemical, Aichi, Japan) を用いた。

APAP グルクロン酸抱合活性

最終濃度が 50 mM Tris-HCl (pH7.4)、5 mM $MgCl_2$ 、25 $\mu g/mL$ アラメチシン、3 mM APAP、0.5 mg/mL ミクロソームタンパク質となるように超純水を加え、全量 180 μL とした。37 で 2 分間プレインキュベーションを行った後、UDPGA (最終濃度 3 mM) を 20 μL 添加することで反応を開始した。37 で 60 分間インキュベーション後、3 分間煮沸することで反応を終結させた。4 、 15,000 g で 10 分間遠心分離を行い、得られた上清を液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計で測定した。なお、分析カラムは Inertsil ODS-3 (2.1 \times 150 mm, GL Sciences, Tokyo, Japan) を用いた。

(9) SDS-PAGE ウェスタンブロット法による核内受容体タンパク質発現量の定量

線条体、視床、肝を摘出し、細胞質および核タンパク質の抽出を行った。抽出には NE-PER Nuclear and Cytoplasmic Extraction Reagents (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) を用い、製品プロトコールに従って抽出操作を行った。細胞質および核タンパク質抽出物は 7.5% ポリアクリルアミドゲルを用いて SDS-PAGE を行った後、Polyvinylidene difluoride 膜に電氣的に転写した。その後、抗体を用いて、Constitutive androstane receptor (CAR)、Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)、Lamin B1 を定量した。画像解析には ImageQuant TL (GE Healthcare Life Science) を用いた。

(10) チオバルビツール酸反応物 (TBARS) の定量

脳ホモジネート 200 μL に対し、8.1% ドデシル硫酸ナトリウム 50 μL 、20% 酢酸 (pH3.5) 375 μL 、0.8% チオバルビツール酸 375 μL 、1% ブチルヒドロキシルエン酢酸溶液 10 μL を添加し、60 分間煮沸した。煮沸したサンプルを 1,000 g で 10 分間遠心分離し、上清 300 μL に対して n-ブタノール : ピリジン = 15 : 1 (v/v) を 300 μL 加えて攪拌した後、1,000 g で 5 分間遠心し、上清の吸光度を 535 nm にて測定した。

(11) グルタチオンの定量

ラット脳を臓器重量の 10 倍の 5% スルホサリチル酸溶液中でホモジナイズした後、8,000 g、4 で 10 分間遠心分離し、除タンパクした。得られた上清を用いて、GSSG/GSH Quantification Kit (Dojindo, Kumamoto, Japan) によりグルタチオンの定量を行った。

(12) PB 曝露によるラットヘパトサイトでの

Ugt 発現変動に対する N-アセチルシステイン (NAC) の影響

5 週齢の雄性 SD ラット (n = 5) より、2 段階コラゲナーゼ灌流法によってラットヘパトサイトを分離した。ラットヘパトサイトは播種から 24 時間後に 2 mM PB および 10 mM NAC を曝露した。曝露 72 時間後に TRIzol 試薬を用いて細胞を回収した。リアルタイム PCR 法により Ugt1a6、Ugt1a7、ヘムオキシゲナーゼ (HO-1)、CYP2B1、 β -actin の mRNA 発現量を定量した。

(12) 統計学的処理

有意差検定には Student's *t* 検定を用いた。なお、 $p < 0.05$ の時、有意差ありとした。

4. 研究成果

(1) ラット脳内薬物代謝システムの領域特異的な機能の解明

Ugt1a 分子種の発現量は脳 9 部位で異なることが明らかになった。Ugt1a7 が最も高く、次いで Ugt1a6 が高く発現していた (Fig. 1)。

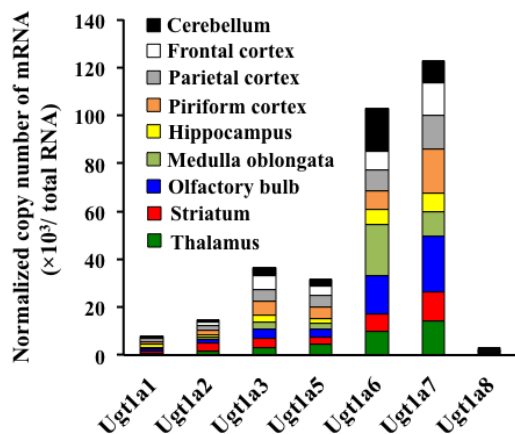


Fig. 1. Expression levels of UGT1A1, 1A2, 1A3, 1A5, 1A6, 1A7, and 1A8 mRNA in the rat brain

Expression level of each UGT isoform was normalized to β -actin mRNA.

また CYP に関しては、一部の部位で CYP3A2 や CYP2C11 mRNA の発現が認められたが、その発現量は極めて低かった。従って、脳内においてこれら CYP の発現量は UGT の発現量よりも低いと考えられたため、脳内における CYP の薬物代謝システムへの寄与はそれほど大きくないと考えられた。この結果をふまえ、以降は UGT に焦点を絞ることにした。

(2) ラット脳内薬物代謝システムの変動の解明

フェニトインとカルバマゼピン

ラットに薬物代謝酵素の代表的な誘導薬であるフェニトインとカルバマゼピンを 1 週間連続腹腔内投与後、脳を摘出し、Ugt の mRNA 発現量を定量した。その結果、誘導薬の投与により、Ugt1a1、Ugt1a6、Ugt1a7 は複数の部位で上昇が認められた。Ugt1a1 が触媒する SN-38 グルクロン酸抱合活性

は大きな変動は認められなかったが、Ugt1a6 が触媒するセロトニングルクロン酸抱合活性や、Ugt1a6 と Ugt1a7 が触媒するアセトアミノフェングルクロン酸抱合活性は増加が認められた。

フェノバルビタール

PB 投与によりラット脳における Ugt1a6 および Ugt1a7 mRNA の発現量は有意に増加し、その誘導率は、部位ごとに異なった (Fig. 2)。Ugt1a6 および Ugt1a7 mRNA は、線条体および視床で顕著な増加が認められた。Ugt1a6 mRNA は線条体で 3.0 倍、視床で 2.9 倍に増加し、Ugt1a7 mRNA は線条体で 2.6 倍、視床で 2.6 倍に増加した。また、Ugt1a6 mRNA の誘導率と Ugt1a7 mRNA の誘導率の間に相関が認められた ($r = 0.92$, $p < 0.001$)。従って、Ugt1a6 と Ugt1a7 の誘導は同一の機構で生じたと考えられた。

PB は CAR の代表的なアクチベーターであり、PB により活性化された CAR は細胞質から核内へ移行し、retinoid X receptor とヘテロダイマーを形成する (Kobayashi et al., 2003)。ヘテロダイマーが CAR の標的遺伝子のプロモーター上流に存在する PB-responsive enhancer module に結合することで、標的遺伝子の転写が促進されると考えられている (Honkakoski et al., 1998)。

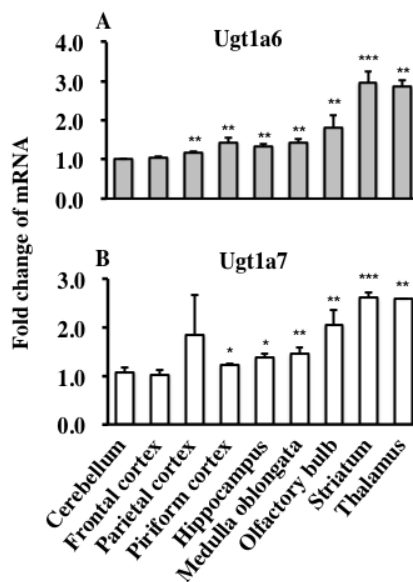


Fig. 2. Effects of PB on the expression of Ugt1a6 (A) and Ugt1a7 (B) mRNA in rat brains.

The expression of Ugt1a6 and Ugt1a7 mRNA was calculated as the value relative to the control of cerebellum. Each column represents the mean \pm SD in 3 independent determinations.

The mRNA expression levels were normalized to the expression of β -actin mRNA.

CAR の常在的な発現は脳 9 部位全てで認められたが、発現量は部位により異なった。PB 投与による CAR mRNA の発現量は、延髄を除いて変動が認められなかった。また、線条体および視床では、PB により核内 CAR タンパク質発現量の増加は認められなかった (Fig. 3)。一方で、肝では 1.5 倍に増加した。従って、ラット脳における Ugt1a6 および Ugt1a7 mRNA

の増加は、肝とは異なり、CAR を介した転写活性化の機序ではなく、他の機序が関与している可能性が考えられた。

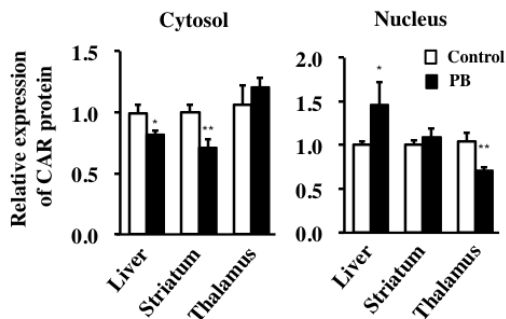


Fig. 3. Expression levels of CAR protein in rat brains and liver following PB treatment.
The expression of CAR protein was calculated as the value relative to that of the corresponding control. The protein expression level was normalized to those of GAPDH and Lamin B1 in the cytosol and nucleus, respectively. Each column represents the mean \pm SD of 3 independent determinations.

TBARS 生成量および総グルタチオン量は、PB 投与により、延髄、嗅球、線条体、視床で有意に増加した (Fig. 4)。酸化ストレスにより増加する HO-1 は脳 9 部位全てで増加し (Fig. 5)。HO-1 mRNA の誘導率は Ugt1a6 および Ugt1a7 mRNA の誘導率と相関した (Ugt1a6: $r = 0.84$, $p < 0.01$; Ugt1a7: $r = 0.89$, $p < 0.01$)。

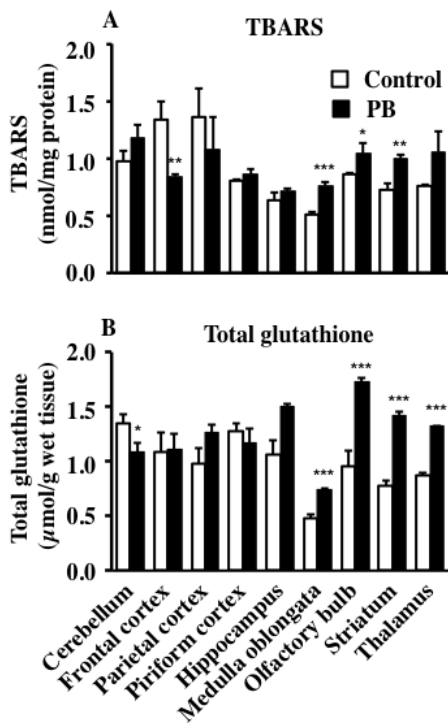


Fig. 4. Effects of PB on TBARS (A) and total glutathione (B) in rat brains.
Each column represents the mean \pm SD of 3 independent determinations.

ラットヘパトサイトにおける Ugt1a6 および Ugt1a7 mRNA 発現量は、PB を 72 時間曝露することにより、それぞれ、1.9 倍、1.7 倍に増加した (Fig. 6)。また、抗酸化薬である NAC を PB と併用曝露した場合、Ugt1a6 および Ugt1a7 mRNA の増加は抑制された。同様

に、HO-1 mRNA は PB 曝露により 3.0 倍に増加したが、NAC を併用曝露することにより、HO-1 mRNA 発現量の増加が抑制された。一方、CAR の代表的な標的遺伝子である CYP2B1 では、PB による mRNA 発現の増加は認められたが、Ugt1a6 および Ugt1a7 とは異なり、NAC 併用曝露による発現増加の抑制は認められなかった。これらの結果から、PB による Ugt1a6 および Ugt1a7 mRNA 発現量の増加には、酸化ストレスが関与することが示唆された。

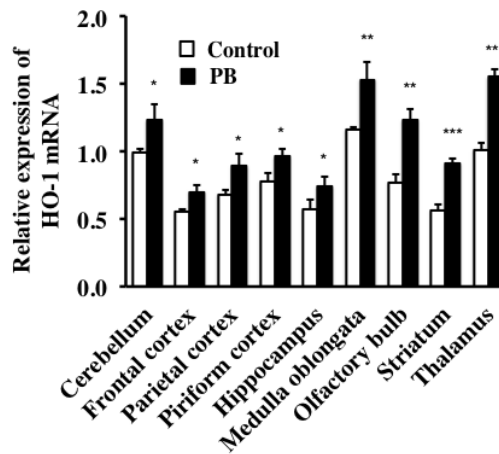


Fig. 5. Effects of PB on expression level of HO-1 mRNA in rat brains.

The expression of HO-1 mRNA was calculated as the value relative to that of the control in the cerebellum. The mRNA expression level was normalized to the expression of β -actin mRNA. Each column represents the mean \pm SD of 3 independent determinations.

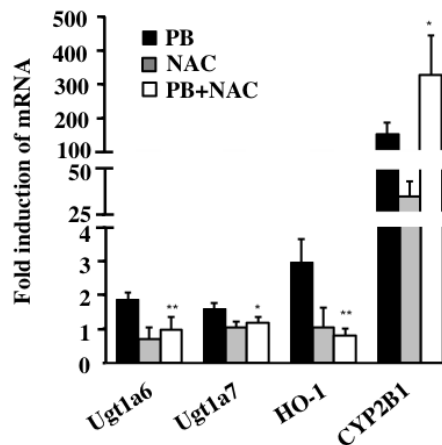


Fig. 6. Effects of NAC on PB-induced increases in Ugt1a6, Ugt1a7, HO-1 and CYP2B1 mRNAs in rat hepatocytes.

The mRNA expression was calculated as the value relative to that of the control. The mRNA expression level was normalized to the expression of β -actin mRNA. Each column represents the mean \pm SD of 3 independent determinations.

(3) ラット脳神経系培養細胞における薬物代謝システムとその変動の解明

ラット線条体ニューロンおよび線条体アストロサイトは Lonza (Basel, Switzerland) より購入し、ラット Ugt1a の発現量を定量した。これらの細胞では複数の Ugt1a 分子種の高い発現が認められたが、細胞数に比して採取できる RNA 量が少なかった。従って、ニューロンやアストロサイトを用いた UGT の発現

変動実験に関しては、代替の細胞株を用いた方法を構築することが、現実的に脳内薬物代謝酵素の発現変動を評価することにつながると考えられる。

(4) ヒト脳内薬物代謝酵素の領域特異的な発現の解明

ヒト脳由来 total RNA を TAKARA BIO から購入し、UGT1A 分子種の mRNA 発現量の定量を行った。UGT 発現が認められた部位も存在したが、発現量が極めて低かった。これは、サンプルの採取および total RNA 調製に起因する可能性も否定できないため、実際のヒト脳における発現については更に考察する必要がある

(5) ヒト脳神経系培養細胞における薬物代謝システムとその変動の解明

ヒト脳腫瘍関連細胞株を用いて、UGT の発現に関する検討を行った。星細胞腫、グリア芽腫、髄芽腫、神経芽細胞腫を含む細胞株についてヒト UGT1A 分子種発現の有無を調査した。その結果、複数の細胞株で、UGT 分子種の発現が認められた。これらの細胞株に複数の神経伝達物質を曝露した。その結果、検討した神経伝達物質の曝露により、UGT の発現変動は認められなかった。

以上より、薬物代謝酵素の誘導作用を有する薬物の服用によって、脳内に移行し脳内で代謝される可能性がある薬物の脳内濃度を变化させる可能性が示された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

Expression of UGT1A Subfamily in Rat Brain. Sakakibara Y, Katoh M, Imai K, Kondo Y, Asai Y, Ikushiro SI, and Nadai M (2016) *Biopharm Drug Dispos*, in press, doi: 10.1002/bdd.2012. 査読有
Species and tissue differences in serotonin glucuronidation. Sakakibara Y, Katoh M, Kawayanagi T, and Nadai M (2016) *Xenobiotica*, 46, 605-611. 査読有
Effects of Phenobarbital on Expression of UDP-Glucuronosyltransferase 1a6 and 1a7 in Rat Brain. Sakakibara Y, Katoh M, Kondo Y, and Nadai M (2016) *Drug Metab Dispos*, 44, 370-377. 査読有

〔学会発表〕(計9件)

榊原有季子、加藤美紀、川柳大翔、灘井雅行 : UGT1A6 の基質を用いたラット脳内グルクロン酸抱合活性と速度論的解析 日本薬学会第 136 年会 パシフィコ横浜(神奈川・横浜)平成 28 年 3 月 27 日
Asai Y, Katoh M, Sakakibara Y, and Nadai M. Role of epigenetic change in UDP-glucuronosyltransferase 1A7

induction by carbamazepine in rat brains. 日本薬物動態学会第 30 年会 タワーホール船堀(東京・江戸川)平成 27 年 11 月 13 日

Sakakibara Y, Katoh M, Kondo Y, and Nadai M. Involvement of histone methylation in Ugt1a6 and Ugt1a7 induction by phenobarbital in rat brain. 日本薬物動態学会第 30 年会 タワーホール船堀(東京・江戸川)平成 27 年 11 月 13 日

榊原有季子、加藤美紀、近藤裕也、灘井雅行 : フェノバルビタールによるラット脳内 UDP-glucuronosyltransferase1a 発現変動と酸化ストレスとの関連 日本薬学会第 135 年会 兵庫医療大学(兵庫・神戸)平成 27 年 3 月 27 日

朝居祐貴、加藤美紀、榊原有季子、灘井雅行 : カルバマゼピンおよびフェニトインがラット脳 UDP-グルクロン酸転移酵素 1a6 と 1a7 の発現に及ぼす影響 日本薬学会第 135 年会 デザイン・クリエイティブセンター神戸(兵庫・神戸)平成 27 年 3 月 26 日

Sakakibara Y, Katoh M, Kawayanagi T, and Nadai M. Species and tissue differences in serotonin glucuronidation. 19th North American ISSX Meeting/29th JSSX Meeting (San Francisco, USA) 平成 26 年 10 月 20 日

Asai Y, Katoh M, Sakakibara Y, and Nadai M. Effect of carbamazepine on expression of UDP-glucuronosyltransferase 1A6 in rat brain. 19th North American ISSX Meeting/29th JSSX Meeting (San Francisco, USA) 平成 26 年 10 月 20 日

榊原有季子、加藤美紀、川柳大翔、灘井雅行 : ラット肝および肝外臓器におけるセロトニングルクロン酸抱合反応の速度論的解析 日本薬学会第 134 年会 熊本市総合体育館(熊本・熊本)平成 26 年 3 月 30 日

朝居祐貴、加藤美紀、榊原有季子、灘井雅行 : カルバマゼピンがラット脳内 UDP-グルクロン酸転移酵素 1a の発現に及ぼす影響 第 59 回日本薬学会東海支部総会・大会 名城大学(愛知・名古屋)平成 25 年 7 月 6 日

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 美紀 (KATOH, Miki)
名城大学・薬学部・准教授
研究者番号 : 70345594

(2) 研究分担者

灘井 雅行 (NADAI, Masayuki)
名城大学・薬学部・教授
研究者番号 : 00295544