

平成 29 年 5 月 12 日現在

機関番号：37303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350534

研究課題名(和文)革新的ハイブリッド人工肺サーファクタントの標的ナノ創薬の展開

研究課題名(英文)Development of Innovative Targeting Hybrid Artificial Pulmonary Surfactant Preparations by Nanomedicine

研究代表者

柴田 攻 (SHIBATA, Osamu)

長崎国際大学・薬学部・教授

研究者番号：10117129

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：新規人工調製型肺サーファクタント(PS)におけるモデルペプチドは、肺泡運動を模倣した圧縮・拡張過程に拘らず優先的に α -ヘリックス構造をとります。その系へ部分フッ素化両親媒性物質を肺サーファクタント薬剤に添加し、その薬効の増大の遂行をはかる基盤研究を行いました。部分フッ素化両親媒性物質の添加により全ての脂質が流動化(分散化)が観察されました。この本研究の成果は、新規肺サーファクタントへの寄与は勿論のこと、更に広範な呼吸器疾患(喘息, SARS, COPD等)への適用拡大へと貢献できる可能性を見出しました。

研究成果の概要(英文)：The model peptide in artificial hybrid pulmonary surfactant (PS) changes its secondary structure from alpha-helix to beta-sheet upon lateral compression. However, in the presence of anionic lipids such as phosphatidylglycerol and palmitic acid, the conversion of the structure is found to prevent from the spectroscopic aspect. And fluorinated compound additive in PS also very effective for PS preparation. The mechanism and function of PS across the interface have been elucidated from the thermodynamic, morphological, and spectroscopic perspectives. This results will provide a useful preparation of novel artificial hybrid pulmonary surfactant (PS) and also available for extensive respiratory disease (asthma, SARS, COPD et al.).

研究分野：総合領域

キーワード：表面・界面物性 ナノ機能材料 肺サーファクタント 呼吸窮迫症候群(RDS) ナノ医薬品 偏光変調赤外反射吸収法(PM-IRRAS) インテリジェント・ナノ材料 Langmuir単分子膜

1. 研究開始当初の背景

肺泡より生成分泌される肺サーファクタント(PS)は、肺泡の表面張力を低下させることにより肺機能を司る生命維持に必須の脂質-タンパク質複合体です。PSは肺泡表面を覆い、肺泡拡張時の負担(仕事)軽減、肺泡収縮時の虚脱防止、外来性ウイルス等に対する一次免疫に関与しています。肺泡II型細胞で合成・分泌されたPSはラメラ構造、管状ミエリン構造へと形態を変え、肺泡表面の気/液界面に吸着し単分子膜を形成します。呼吸運動に伴い、PS単分子膜が巧みに表面活性作用を制御し、肺機能の恒常性が保たれています。ところがPSが欠乏すると先天性呼吸窮迫症候群(NRDS)や後天性呼吸窮迫症候群(ARDS)を発症します。現在、この治療薬としては動物由来のものが主流ですがアレルギーを引き起こす可能性、牛海綿状脳症(BSE)等の問題からその使用が懸念されている。またこの動物由来型薬物は抽出・精製過程に莫大な労力を伴うため、12万円/vial(120mg)と非常に高価で、医療費問題の一端を担っており、またNRDS以外は保険診療適用外の現状です。そこで我々は一連の疎水性・親水性バランスを持つアミノ酸18残基からなるモデルペプチドを新規に合成し、これらペプチドと生体膜との相互作用について研究を遂行してきました。本研究の推進は、単に新規RDS治療薬の開発に留まらず、医療費負担の軽減、BSE対策といった社会的問題、さらには広範な呼吸器疾患(喘息、SARS、COPD等)への適用拡大へ大きく貢献できると考え、研究に着手した。

2. 研究の目的

呼吸窮迫症候群(RDS)は、肺サーファクタント(PS)の欠如や機能不全が原因で発症する疾病です。RDSは致死率が非常に高い疾病であるが、牛肺から抽出したPSにより劇的に改善されます。しかし、動物肺由来型PSは非常に高価でありアレルギーや感染症(BSE)の原因となる可能性及び新生児RDS以外に保険診療ができない等の制限があります。そこで申請者等は動物由来型PSに替わる安全・安価で且つ効果的な人工調製型PSの開発に着手しました。本研究では呼吸運動に伴う膜分子の排除メカニズムの解明、既存薬(動物由来型)に替わる革新的な人工調製型PSの開発、部分フッ素化物を導入したフッ素・ハイブリッド型PSへの応用展開を目的とします。

3. 研究の方法

現在までに我々の人工調製物(1)人工調製PSは呼吸運動による肺胞内表面積の圧縮・拡張の負担を和らげる作用を有します。その負担の軽減はPSの表面張力低下作用に基づくため、PSの研究(in vitro)は一般的にModified Wilhelmy-Balance手法が頻用されています。この手法は呼吸における肺胞内表

面積の連続的変化を自由に行うことができ、また同時にその面積における表面張力及び膜配向に感度の良い表面電位変化を捉えることができます。

(2)PM-IRRAS法を利用した気/液界面の直接測定は、PSの圧縮・拡張時の動的なペプチド二次構造変化を捉えることが出来る最も鋭敏な光学計測装置である。本装置により、PS成分の排除現象に伴うタンパク質の二次構造変化を解明します。

(3)先ず成熟Wistarラットに肺洗浄を行い、PS欠乏モデルを作製します。その欠乏モデルに対し、人工換気下で、PS調製物を気管内投与し、連続的に気道内圧P(cmH₂O)、一回換気量V(mL/kg)を微小呼吸量測定システムにより測定します。

4. 研究成果

人工調製型肺サーファクタント(PS)脂質の基本成分はDPPC(ジパルミトイルホスファチジルコリン)、PG(ホスファチジルグリセロール)、PA(パルミチン酸)等があります。PAは動物由来型、人工合成型双方のPS調製物の有効な添加剤として頻用されています。現在までにPAは、PS主成分DPPCの機能を助け、PS単分子膜の分子配向・パッキングを高めると考えられてきました。しかしながら、生体条件ではPAのカルボキシル基はほぼイオン型であり、PSタンパク質(カチオン)との間に静電的な相互作用が存在していることを明らかにした。先ず部分フッ素化アルコールに占めるフッ素化度と物理化学的物性間の相関性を明らかにし、人工調製肺サーファクタントに対する効果的・機能的な添加物の開発を目的として研究をすすめた。フッ素化度の異なる部分フッ素化アルコール(FnHmOH)を新規に合成し、各種キャラクタリゼーションを行いました。更に部分フッ素化両親媒性物質を肺サーファクタント薬剤に添加し、その薬効の増大の遂行をはかる基盤研究を行いました。その結果、部分フッ素化両親媒性物質の添加により全ての脂質が流動化(分散化)が形態学的測定により観察されました。また気/液界面にLangmuir単分子膜を作製し、各種2次元膜物性を測定した。その結果、F4H110HとF6H70Hは温度感受性が上昇していることが分かった。これらの結果より、F4基及びF6基の導入により物質の溶解度、相挙動、熱安定性等の性質を不規則的に変化させることが見出された。また喘息に対する効果も、保持していることが示唆されました。更に卵黄レシチン(eggPC)、大豆レシチン、長鎖アルコール及び模倣ペプチド類の組み合わせ人工調製型肺サーファクタントを安価に創製することに試みました。これらの調製物をPS欠乏モデルラットに投与したところ、肺コンプライアンス回復率の点において、既存薬よりも有意に優れていることが明らかになりました。これらの人工調製型肺サーファクタントは低価格で調製でき、

豚インフルエンザ(H1N1), SRAS, 炎症性肺疾患, 喘息等で併発的に引き起こされる呼吸困難への適用も可能で, 期待が持たれます。本研究の成果は, 新規肺サーファクタントへの寄与は勿論のこと、更に広範な呼吸器疾患(喘息, SARS, COPD, 新型インフルエンザ等)への適用拡大へと大きく貢献できる可能性を見出しました。

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)

[雑誌論文](計 15 件)

R. Kato, H. Nakahara, O. Shibata, Interfacial Properties of Binary Systems Composed of DPPC and Perfluorinated Double Long-Chain Salts with Divalent Counterions of Separate Electric Charge, *J. Oleo Sci.*, 66 (2017) 479-489, 査読有 DOI : 10.5650/jos.ess16208.

S. K. Sharma, S. Li, M. Micic, J. Orbulescu, D. Weissbart, H. Nakahara, O. Shibata, R. M. Leblanc, beta-Galactosidase Langmuir Monolayer at Air/X-gaPSubphase Interface, *J. Phys. Chem. B* 120 (2016) 12279–12286, 査読有 DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b09020.

C. M. Phan, C. V. Nguyen, H. Nakahara, O. Shibata, T. V. Nguyen, Ionic Nature of a Gemini Surfactant at the Air/Water Interface, *Langmuir* 32 (2016) 12842–12847, 査読有 DOI: 10.1021/acs.langmuir.6b03484.

H. Nakahara, O. Shibata, Langmuir Monolayer Interaction of Perfluorooctylated Long-Chain Alcohols with Biomembrane Constituents, *Encyclopedia of Biocolloid and Biointerface Science*, Hiroyuki Ohshima, Ed., Wiley Inc., 2016, pp597-608, 査読有 ISBN: 978-1-118-54276-7.

H. Nakahara, S. Lee, O. Shibata, Interfacial Phenomena of Pulmonary Surfactant Preparations, *Encyclopedia of Biocolloid and Biointerface Science*, Hiroyuki Ohshima, Ed., Wiley Inc., 2016, pp885-904, 査読有 ISBN: 978-1-118-54276-7.

H. Nakahara, M. Hagimori, T. Mukai, O. Shibata, Interactions of a Tetrazine Derivative with Biomembrane Constituents: A Langmuir Monolayer Study, *Langmuir* 32 (2016) 6591 – 6599, 査読有 DOI: 10.1021/acs.langmuir.6b00997.

N. Kallay, T. Preočanin, A. Selmani, D. Kovačević, J. Lützenkirchen, H. Nakahara, O. Shibata, Thermodynamic model of charging the gas/water interface, *J. Phys.*

Chem. C 119 (2015) 997–1007, 査読有 DOI: 10.1021/jp507477u.

H. Nakahara, T. Yamada, C. Usui, S. Yokomizo, O. Shibata, Langmuir Monolayer Properties of Fluorinated Fatty Alcohols and Dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), In *Recent Progress in Colloid and Surface Chemistry with Biological Applications, ACS Symposium Series, Vol. 1215*, C. Wang and R. M. Leblanc, Eds., American Chemical Society: Washington, DC, (2015), pp1-24, 査読有 DOI: 10.1021/jp507477u.

C. V. Nguyen, C. M. Phan, H. M. Ang, H. Nakahara, O. Shibata, Y. Moroi, Molecular dynamics investigation on adsorption layer of alcohols at the air/brine interface, *Langmuir* 31 (2015) 50–56, 査読有 DOI: 10.1021/la504471q.

O. Shibata, H. Nakahara, Y. Moroi, New adsorption model -Theory, phenomena and new concept-, *J. Oleo Sci.* 64 (2015) 1–8, 査読有 DOI: 10.5650/jos.ess14213.

P. Nahak, K. Nag, A. Hillier, R. Devraj, D. W. Thompson, K. Manna, K. Makino, H. Ohshima, H. Nakahara, O. Shibata, A. K. Panda, Effect of serum, cholesterol and low density lipoprotein on the functionality and structure of lung surfactant films, *J. Oleo Sci.* 63 (2014) 1333 – 1349, 査読有 DOI: 10.5650/jos.ess14071.

H. Nakahara, O. Shibata, Interfacial behavior of pulmonary surfactant preparations containing egg yolk lecithin, *J. Oleo Sci.* 63 (2014) 1159–1168, 査読有 DOI: 10.5650/jos.ess14105.

R. Devraj, K. Nag, P. Nahak, K. Manna, M. Fritzen-Garcia, D. W. Thompson, K. Makino, H. Ohshima, H. Nakahara, O. Shibata, A. K. Panda, Impairing effect of fibrinogen on the mono-/bi-layer form of bovine lung surfactant, *Colloid Polym. Sci.* 292 (2014) 2765-2774, 査読有 DOI: 10.1007/s00396-014-3319-4.

H. Nakahara, Y. Kojima, Y. Moroi, O. Shibata, Solubilization of *n*-alkylbenzenes into gemini surfactant micelles in aqueous medium, *Langmuir* 30 (2014) 5771-5779, 査読有 DOI: 10.1021/la501519a.

Y. Nakamura, K. Yukitake, H. Nakahara, S. Lee, O. Shibata, S. Lee, Improvement of pulmonary surfactant activity by introducing D-amino acids into highly hydrophobic amphiphilic -peptide Hel 13-5, *Biochim. Biophys. Acta* 1838 (2014) 2046-2052, 査読有 DOI: 10.1016/j.bbmem.2014.04.024

[学会発表](計 78 件)

1.Riku Kato, Hikomichi Nakahara, Osamu Shibata, Interfacial behavior of gemini type perfluorinated surfactants with DPPC at the air-water interface- effect of spacer length, 30th CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY, ROME, ITALY, September 4-9, 2016 (poster), P6.41

2.Hikomichi Nakahara, Masayori Hagimori, Takahiro Mukai, Osamu Shibata, Binary interactions of a tetrazine derivative with biomembrane constituents at the air-water interface, 30th CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY, ROME, ITALY, September 4-9, 2016 (poster), P2.15

3.Riku Kato, Hikomichi Nakahara, Osamu Shibata, Surface behavior of Gemini type perfluorinated surfactants with DPPC at the air-water interface- spacer length effect, 16th INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (ICOMF16-LB16)., HELSINKI, FINLAND, July 25-29, 2016 (oral), p66

4.Hikomichi Nakahara, M. P. Krafft, Osamu Shibata, Surface properties of binary components of partially fluorinated alkanes and DPPC: A PM-IRRAS study, 16th INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (ICOMF16-LB16)., HELSINKI, FINLAND, July 25-29, 2016 (poster), p144

5.Riku Kato, Hikomichi Nakahara, Osamu Shibata, Miscibility Behavior of Gemini Type Perfluorinated Surfactants with DPPC at the Air-Water Interface - Effect of Different Spacer Length, 6th Asian Conference on Colloid and Interface Science (ACCIS2015), NAGASAKI, JAPAN, November 24-27, 2015 (poster), P-068

6.Muneaki Minamisono, Hikomichi Nakahara, Osamu Shibata, Mode of Interaction between Partially Fluorinated Alcohol (F6H9OH) and Biomembrane Constituents at the Air-Water Interface, 6th Asian Conference on Colloid and Interface Science (ACCIS2015), NAGASAKI, JAPAN, November 24-27, 2015 (poster), P-069

7.Hikomichi Nakahara, Marie Pierre Krafft, Osamu Shibata, Surface micelle formation of gemini-type partially fluorinated alkanes on DPPC monolayers: A PM-IRRAS investigation, 6th Asian Conference on Colloid and Interface Science (ACCIS2015), NAGASAKI, JAPAN, November 24-27, 2015 (poster), P-070

8.Hideo Akisada, Junko Kuwahara, Kanae Hattori, Kazunari Nagata, Hikomichi Nakahara, Osamu Shibata, Effects of Charge and Chain Length of the Penetrating

Surfactant Ion on the Vesicle-micelle Transition of Mixed Surfactants, 6th Asian Conference on Colloid and Interface Science (ACCIS2015), NAGASAKI, JAPAN, November 24-27, 2015 (poster), P-121

9.Hikomichi Nakahara, Hiroaki Nishizaka, Kensuke Iwasaki, Yoshikiyo Moroi, Masashi Nakaya, Kiyoshi Kanie, Atsushi Muramatsu, Osamu Shibata, Effect of spacer length in gemini surfactants (14-s-14,2Br-) on solubilization of n-alkylbenzenes into their surfactant micelles, 6th Asian Conference on Colloid and Interface Science (ACCIS2015), NAGASAKI, JAPAN, November 24-27, 2015 (poster), P-129

10.Hikomichi Nakahara, Hiroaki Nishizaka, Kensuke Iwasaki, Yoshikiyo Moroi, Masashi Nakaya, Kiyoshi Kanie, Atsushi Muramatsu, Osamu Shibata, Solubilization of n-alkylbenzenes into micelles of gemini surfactants with different spacer chains 29th CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY, BORDEAUX, FRANCE, September 6-11, 2015, poster, P2-32

11.Hikomichi Nakahara, Muneaki Minamisono, Osamu Shibata, Interfacial behavior of two-component monolayers of partially fluorinated alcohol (F6H9OH) and biomembrane constituents 29th CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY, BORDEAUX, FRANCE, September 6-11, 2015, poster, P1-53

12.Hikomichi Nakahara, Marie Pierre Krafft, Osamu Shibata, Interfacial properties of binary mixtures of partially fluorinated alkanes and DPPC: A PM-IRRAS study 29th CONFERENCE OF THE EUROPEAN COLLOID AND INTERFACE SOCIETY, BORDEAUX, FRANCE, September 6-11, 2015, oral, 019

13.Hikomichi Nakahara, Marie Pierre Krafft, Osamu Shibata, PM-IRRAS investigation of gemini-type partially fluorinated alkanes in DPPC monolayers, European Conference on Organised Films (ECOF 14), GENOVA, ITALY, June 29-July 2, 2015, oral

14.Hikomichi Nakahara, Muneaki Minamisono, Osamu Shibata, Interfacial behavior of two-component monolayers of partially fluorinated alcohol (F6H9OH) and biomembrane constituents, European Conference on Organised Films (ECOF 14), GENOVA, ITALY, June 29-July 2, 2015, poster

15.Hikomichi Nakahara, Sannamu Lee, Osamu Shibata, Interfacial phenomena of less expensive pulmonary surfactant preparations composed of egg yolk lecithin, Chemeca 2014., PERTH, AUSTRALIA, September 28-October 1, 2014 (oral), p21.

16. Yoshihiro Nakamura, Ko Yukitake, Hiromichi Nakahara, Sooyoung Lee, Osamu Shibata, Sannamu Lee, Surface behavior of pulmonary surfactant preparations containing amphiphilic peptides introduced with D-amino acids, Chemeca 2014., PERTH, AUSTRALIA, September 28-October 1, 2014 (oral), p21.
17. Hiromichi Nakahara Yui Kojima, Yoshikiyo Moroi, Masashi Nakaya, Kiyoshi Kanie, Atsushi Muramatsu, Osamu Shibata, Spectroscopic study of solubilization of n-alkylbenzenes into a gemini surfactant micelle, Chemeca 2014., PERTH, AUSTRALIA, September 28-October 1, 2014 (poster), p28.
18. Hiromichi Nakahara, Hiroaki Nishizaka, Hideo Akisada, Osamu Shibata, Structural role of spacer length in gemini surfactants (14-s-14,2Br-) in the aqueous medium, Chemeca 2014., PERTH, AUSTRALIA, September 28-October 1, 2014 (poster), p29.
19. Hiromichi Nakahara, Osamu Shibata, Langmuir monolayer study of less expensive pulmonary surfactant preparations composed of egg yolk lecithin, 1st ASIAN CONFERENCE ON OLEO SCIENCE (ACOS2014)., SAPPORO, JAPAN, September 8-10, 2014 (oral), p73.
20. Hiromichi Nakahara, Marie Pierre Krafft, Osamu Shibata, Langmuir monolayer property of gemini-type partially fluorinated alkanes and their binary miscibility with DPPC, 1st ASIAN CONFERENCE ON OLEO SCIENCE (ACOS2014)., SAPPORO, JAPAN, September 8-10, 2014 (oral), p87.
21. Hiromichi Nakahara, Hiroaki Nishizaka, Hideo Akisada, Masashi Nakaya, Kiyoshi Kanie, Atsushi Muramatsu, Osamu Shibata, Solution properties of gemini surfactants with different spacer lengths, 1st ASIAN CONFERENCE ON OLEO SCIENCE (ACOS2014)., SAPPORO, JAPAN, September 8-10, 2014 (poster), p168.
22. Hiromichi Nakahara, Yui Kojima, Yoshikiyo Moroi, Osamu Shibata, Characterization of gemini surfactant micelles (14-10-14,2Br-): solubilization of n-alkylbenzenes, 1st ASIAN CONFERENCE ON OLEO SCIENCE (ACOS2014)., SAPPORO, JAPAN, September 8-10, 2014 (poster), p167.
23. Hiromichi Nakahara, Marie Pierre Krafft, Osamu Shibata, Interfacial behavior of gemini-type partially fluorinated alkanes in DPPC monolayers, 15th INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (ICOMF15-LB15), JEJU, KOREA, July 9-11, 2014, oral, p110.
24. Hiromichi Nakahara, Sannamu Lee, Osamu Shibata, Mode of pulmonary surfactant preparations composed of egg yolk lecithin and amphiphilic peptide at the air-water interface, 15th INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (ICOMF15-LB15), JEJU, KOREA, July 9-11, 2014, oral, p107.
25. Yoshihiro Nakamura, Ko Yukitake, Hiromichi Nakahara, Sooyoung Lee, Osamu Shibata, and Sannamu Lee, Impact of introduction of D-amino acids into amphiphilic peptide on pulmonary surfactant activity, 15th INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (ICOMF15-LB15), JEJU, KOREA, July 9-11, 2014, poster, p219.
26. Hiromichi Nakahara, Hiroaki Nishizaka, Hideo Akisada, Masashi Nakaya, Kiyoshi Kanie, Atsushi Muramatsu, Osamu Shibata, Examination of aqueous behavior of gemini surfactants (14-s-14,2Br-): effect of methylene spacer lengths, 15th INTERNATIONAL CONFERENCE ON ORGANIZED MOLECULAR FILMS (ICOMF15-LB15), JEJU, KOREA, July 9-11, 2014, poster, p230.
27. Hiromichi Nakahara, Marie Pierre Krafft, Osamu Shibata, Binary interaction of gemini-type partially fluorinated alkanes with DPPC at the air-water interface, 20th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SURFACTANTS IN SOLUTION (SIS2014), COIMBRA, PORTUGAL, June 22-27, 2014, oral, p62.
28. Hiromichi Nakahara, Hiroaki Nishizaka, Hideo Akisada, Osamu Shibata, Effect of spacer length in gemini surfactants (14-s-14,2Br-) on their micellization in the aqueous medium, 20th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SURFACTANTS IN SOLUTION (SIS2014), COIMBRA, PORTUGAL, June 22-27, 2014, poster, p301.
29. Hiromichi Nakahara, Sannamu Lee, and Osamu Shibata, Interfacial properties of pulmonary surfactants composed of egg yolk lecithin and amphiphilic peptide, 20th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SURFACTANTS IN SOLUTION (SIS2014), COIMBRA, PORTUGAL, June 22-27, 2014, poster, p224.
30. Hiromichi Nakahara, Yui Kojima, Yoshikiyo Moroi, Masashi Nakaya, Kiyoshi Kanie, Atsushi Muramatsu, Osamu Shibata, Examination of micellar solubilization of a gemini surfactant with a long methylene spacer, 20th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SURFACTANTS IN SOLUTION (SIS2014), COIMBRA, PORTUGAL, June 22-27, 2014, poster, p300.

31. 他国内学会 4 7 件発表済

〔図書〕(計 1 件)

中島 俊男, 脇 博彦, 中原 広道,
柴田 攻, 溶存状態の分析化学, 長崎国
際大学, 2014 年 9 月 1 日, pp1-130 ,
ISBN978-4-904962-04-6.

〔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:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
長崎国際大学
<http://www.niu.ac.jp/>
長崎国際大学薬学部 薬品物理化学研究室
<http://www.niu.ac.jp/~pharm1/lab/physchem/index.html>
ReaD & Researchmap
<http://researchmap.jp/read0046222/>
ResearchGate
<https://www.researchgate.net/home.Home.html?ref=home>

6. 研究組織

(1)研究代表者

柴田 攻 (SHIBATA OSAMU)
長崎国際大学・薬学部・薬学科・教授
研究者番号: 1 0 1 1 7 1 2 9

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

中原 広道 (NAKAHARA HIROMICHI)
長崎国際大学・薬学部・薬学科・准教授
研究者番号: 0 0 5 1 3 2 3 5

(4)研究協力者

()