

科学研究費助成事業（新学術領域研究（研究領域提案型））研究成果
報告書

平成 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：37401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2008～2012

課題番号：20107007

研究課題名（和文） 細胞膜及び人工膜の揺らぎが関与する制がん機能メカニズム

研究課題名（英文） Antitumor mechanism in molecular model with relation to fluctuation of tumor cell membranes and liposomes

研究代表者

上岡 龍一（UEOKA RYUICHI）

崇城大学・生物生命学部・教授

研究者番号：70099076

研究成果の概要（和文）：

生体分子の揺らぎと機能は密接な関係にあり、生体膜の揺らぎを理解することは、生命現象を解明する上で極めて重要である。脂質分子とミセル分子から成るハイブリッドリポソーム（HL）は、抗がん剤を含まず、がん細胞膜に融合・蓄積してアポトーシスを誘導することを見出している。本研究において、HL が正常細胞よりも膜流動性の高いがん細胞膜をターゲットとして、選択的に制がん効果を示すことを明らかにした。HL は、新しい制がん機構を有するがん化学療法剤として期待される。

研究成果の概要（英文）：

oMolecular science of fluctuations toward biological functionsö should be important for understanding the origin of life. We have produced hybrid liposomes (HLs) which can be prepared by sonication of vesicular and micellar molecules in a buffer solution. Inhibitory effects of HL without drugs on the growth of various tumor cells were obtained. We have employed HLs for the research of cancers and interesting results are as follows;

- (1) A good correlation between the membrane fluidity of HLs and inhibitory effects of HLs for cancer cells was obtained. HLs distinguished between the cancer and normal cells which had higher and lower membrane fluidities respectively, then fused and accumulated preferentially into the membranes of cancer cells.
- (2) Significantly chemotherapeutic effects were obtained using mice model of carcinoma after the treatment with HLs without any drug in vivo. There were no abnormal findings on normal rats after administering HLs on the basis of chronic toxicity tests.
- (3) In clinical applications, prolonged survival was attained in patients with lymphoma after the intravenous injection of HLs without any side effect after the approval of the bioethics committee.
- (4) We have demonstrated that the membranes of thymocyte leukemic cells are more disordered and more fluid than normal cell membranes using molecular dynamics (MD) calculations.

These findings suggest that HLs should be a new type of nanomedicinal anti-cancer agent that targets cancer cell-membranes to trigger apoptotic cell death for various cancer cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	15,800,000	4,740,000	20,540,000
2009 年度	12,500,000	3,750,000	16,250,000
2010 年度	15,500,000	4,650,000	20,150,000
2011 年度	10,500,000	3,150,000	13,650,000

2012年度	10,500,000	3,150,000	13,650,000
総計	64,800,000	19,440,000	84,240,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：プロセス工学・生物機能 バイオプロセス

キーワード：リポソーム（複合脂質膜）、癌、細胞膜、揺らぎ、アポトーシス

1. 研究開始当初の背景

代表者は超音波照射という簡便な水溶液調製法により、1985年に新しいナノ粒子として、ベシクル分子とミセル分子から成るハイブリッドリポソーム (HL) を人工膜として世界に先駆けて創製した。HL は、ナノ素材として極めて有用であり、天然由来のリン脂質と無毒性のミセル界面活性剤の素材や組成比の選択により、サイズ、相転移温度、流動性などの膜物性のコントロールを可能にした。この HL の難治性疾患治療へ向けた研究を行ってきており、抗がん剤を含有せずに、それ自身が (1) 正常細胞膜に比べ、流動性の高いがん細胞膜のみをターゲットとしたがん増殖抑制効果を示し、(2) 担がんマウスに対して高い治療効果と安全性が認められている。さらに、(3) 蛍光プローブ含有 HL の制がんメカニズムが、がん細胞の細胞膜に特異的に融合・蓄積することによりアポトーシスを誘導することを見出し、細胞膜から核にいたるアポトーシス誘導の一連のシグナル伝達 (カススペースカスケード) が明らかになった。一方、(4) 生命倫理委員会の承認後、再発悪性リンパ腫や咽頭癌などの末期患者に対する臨床でのパイロットスタディにおいて高い安全性および延命効果が確認されている。これらの製法および特色ともに独創的で、抗がん剤を含まないリポソーム単独でのがん細胞に対する特異的アポトーシス誘導は、国内外ともに今までに例がなく、副作用の無い新しいがん化学療法の可能性があり、ナノ医療の分野で先導的であると考えている。

HL のがん細胞膜への特異的融合・蓄積のメカニズム解明の一環として、HL の膜流動性とがん増殖抑制効果の間の相関関係を調べた結果、「HL の流動性が高いほど制がん効果が大きい」ことを初めて明らかにしている。さらに現在、全反射蛍光顕微鏡イメージングシステムを構築し、がん細胞膜のインターフェイスにおける構造の変化とアポトーシス誘導の相関性について解析を進めている。高感度タイプの CCD カメラを用いることで、蛍光プローブ含有 HL が、がん細胞膜のみに融合する動的過程の観察を可能にしており、細胞膜表面における脂質ラフトとの関連についても明らかにする予定である。細胞膜の揺らぎに加えて、ラフトや水和構造とがん細

胞のアポトーシス誘導との相関性が明らかになれば、物理化学的概念を導入した新しい作用機序に基づくがん治療のブレークスルーとして、医薬および物理化学の両領域でのインパクトは極めて大きいものと考えられる。

2. 研究の目的

生体系における水の存在は多様であり、がん化した細胞膜 (エントロピーが大きく、無秩序な方向性をもつ) では、正常な細胞膜 (エントロピーが小さく、秩序性をもつ) に比べて、構造的に低い水和水を媒体として生命活動を営んでいる。本研究においては、ハイブリッドリポソーム (HL) を用いて、(1) *in vitro* および *in vivo* において、がん細胞膜をターゲットとしたアポトーシス誘導の制がん機構の全容を明らかにする。(2) 蛍光法や電気泳動法、およびイメージングシステム法を導入し、HL が特異的に融合したがん細胞膜の動的構造 (とくにラフト) および水和特性との相関性について検討する。(3) 正常マウスを用いて HL の代謝系を含む体内動態を検討する。(4) コンピューターシミュレーションにより、分子レベルでの膜融合プロセスを解明する。さらに、(5) 膜の構造変化により誘導される増殖抑制シグナルのネットワーク機構を解明し、「ハイブリッドリポソーム (人工膜) のがん細胞インターフェイスを制御するアポトーシス誘導効果」と「ラフトの役割」を明確にする。

3. 研究の方法

(1) HL の創製および物性評価

①鎖長および頭部極性基の異なる種々のリン脂質 (ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン) および種々の中性ミセル界面活性剤 (ポリオキシエチレンアルキルエーテル) を適切な割合で混合し、緩衝水溶液中で超音波照射することにより HL を得る。②動的散乱法により粒度分布測定装置 (申請) を用い、膜サイズの測定、熱分析法により示差走査型熱量計を用い、相転移温度の測定、蛍光偏光解消法により蛍光分光光度計を用い、流動性の測定を行う。③ゼータ電位測定システム

(現有) や NMR 緩和時間測定により、HL および生細胞 (がん細胞、正常細胞) の膜構造

と水和状態に関する情報を得る。

(2) HLのがん細胞に対する *in vitro* 増殖抑制試験

培養がん細胞として、ヒト B リンパ腫瘍細胞 (RAJI)、ヒト T 細胞白血病 (MOLT-4)、白血病 (HL-60)、肺がん (RERF-LC-OK、A549)、肝臓がん (Huh-7、Hep-G2)、胃がん (MKN-45)、脳腫瘍 (U251)、子宮がん (HeLa)、乳がん (MDA-MB-453)、大腸がん (WiDr) を用い、クリーンルーム (現有) 内で種々の HL の *in vitro* での増殖抑制試験を行う。がん細胞に対する増殖抑制効果はプレートリーダー (申請) を用い、比色法により制がん効果を評価する。さらに、正常細胞 (ヒト繊維芽細胞: WI-38、ヒト肝細胞: HC、ヒト大腸細胞: CCD33Co 等) に対する毒性試験を実施する。

(3) HL による制がんメカニズムの解析

①細胞膜から核に至るアポトーシス誘導の情報伝達機構について、カスパーゼ阻害剤 (アセチル-チロシル-バリニル-アルデヒドなど) を用い、HL による種々の腫瘍細胞のアポトーシス誘導の有無を DNA のゲル電気泳動法およびフローサイトメーターにより調べ、カスパーゼカスケードを明らかにする。②HL のアポトーシス誘導経路を明確にするため、ミトコンドリア膜電位差を蛍光プローブを用いて、フローサイトメーターにより測定するとともに、チトクロム c の検出により、カスパーゼ 9 が活性化される経路をウエスタンブロット法により確認する。③アポトーシス制御因子 (p53、Bcl-2、Bax など) に対する抗体を用い、免疫染色法によりフローサイトメーターを用いて、各アポトーシス誘導因子の検出を試みる。これらのデータを蓄積し、HL 単独の新しいがん増殖抑制機構を確立する。

(4) がん細胞膜をターゲットとする HL の作用機序とバイオイメージング

①蛍光偏光解消法による種々のがん細胞膜と正常細胞の膜流動性と酵素活性測定法による HL の細胞増殖抑制効果の相関関係を検証する。②全反射顕微鏡を用い、種々のがん細胞と正常細胞に対する細胞膜への融合・蓄積のバイオイメージングを行う。③全反射顕微鏡および共焦点レーザー顕微鏡により、HL 融合前後のがん細胞膜の脂質ドメイン(ラフト)形成のイメージングを行う。

(5) 1分子蛍光バイオイメージング法を用いた DNA 分子の揺らぎと機能の解析

DNA のヘアピンループ構造の形成は、DNA 分子の揺らぎに基づく自己組織化の一種であり、DNA の機能、さらに、がん化とも密接に結びついている可能性がある。1分子蛍光イメージング顕微鏡 (現有) を用いて、DNA のヘアピンループ構造の形成と塩基配列の関連を明確にする。さらに、細胞レベルの DNA 分子の揺らぎとがん化および DNA の

修復プロセスに関する HL の効果について検討する。

(6) アポトーシス誘導シグナル伝達の解析

HL によるアポトーシス誘導のシグナル伝達におけるカスパーゼカスケードを検討する。①AFC (7-アミノ-4-トリフルオロクマリン) 修飾蛍光基質として、Ac (アセチル)-DEVD (アスパラギン酸-グルタミン酸-バリン-アスパラギン酸)-AFC 等を用い、カスパーゼ 3、8 および 9 の活性を蛍光分光光度計で測定する。②ミトコンドリア経路については、Bid (BH3-interacting domain death agonist) の活性化を詳細に検討する。③最下流のカスパーゼ 3 経路後の PARP (ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ) 分解についてウエスタンブロット法で測定する。④HL が腫瘍細胞に融合・蓄積後アポトーシスシグナル伝達する際の膜タンパクの関与について、免疫沈降法およびウエスタンブロット法で検討する。さらに、Fas および FADD に引き続きカスパーゼ 8 の応答を同様にウエスタンブロット法で経時的に測定する。

(7) HL を用いる制がんメカニズムの解明

HL が、がん細胞のみに融合・蓄積した後の膜タンパク (FADD など)、カスパーゼカスケード、ミトコンドリアなどの関与を明確にし、アポトーシス誘導シグナル伝達の全容を解明する。

(8) 分子レベルでの膜融合プロセスの解明

がん細胞の膜をターゲットとする HL の制がん作用は、「膜融合」という物理化学的な過程によって引き起こされる。3次元 RISM 理論という統計力学の方法と分子シミュレーションを組み合わせ、3次元 RISM 理論で溶媒和の自由エネルギーを計算し、その自由エネルギー曲面上でのリン脂質分子のダイナミクスを解析し、膜融合プロセスを分子レベルで解き明かす。

(9) *in vivo* でのアポトーシス誘導の画像解析

細胞のアポトーシス誘導を組織内で検出する方法である TUNEL 法を用い、HL 投与後、*in vivo* での腫瘍の組織からマイクローム (申請) で組織切片を作成し、TUNEL 染色を行う。同様にコントロールとして未治療の腫瘍組織を TUNEL 染色し、共に共焦点レーザー顕微鏡下で比較観察する。

(10) 担がんマウスを用いた体内動態試験

蛍光脂質として 1-パルミトイル-2-[12-(7-ニトロ-2-1,3-ベンゾキシアジアゾイ-4-イル)-アミノ]ドデカノイル]-sn-グリセロ-3-フォスフォコリンなどを用い、HL と超音波照射器 (申請) より一定出力、時間、温度で超音波を照射し、蛍光脂質標識 HL を調製する。動的光散乱法により、粒径分布測定装置 (申請) を用いて膜サイズを測定し、安定性を確認する。担がんマウスに蛍光脂質標識 HL を投与

し、HLの体内動態を詳細に観測する。すなわち、マウスに蛍光脂質標識HLを静脈投与後、所定時間に解剖し、組織切片を作成する。各組織切片を共焦点レーザー顕微鏡で観察し、代謝および蓄積に関する知見を得る。

(11) 物理化学的概念を導入した新しい制がんメカニズムの解明

正常細胞に比べ構造的な低い水和水を有するがん細胞膜は、物理化学的にはエントロピーが大きい無秩序な状態と考えられる。HLが、がん細胞膜との特異的融合により、エントロピーを小さくする駆動力となれば、生体膜機能の本質に物理化学的概念を導入し、がん細胞膜のインターフェイスを制御する新しい制がんメカニズムの可能性が高いと思われる。さらに、脂質ラフトの関連についても明らかにする。

4. 研究成果

(1) リン脂質(DMPC)及びPEG系界面活性剤(C₁₂(EO)_n: n=21, 25)から成るハイブリッドリポソーム(HL-n)の乳がん治療に関する研究において、次のような新しい知見が得られた。

①ヒト乳がん(MDA-MB-453)細胞に対するHL-nのアポトーシスメカニズムの解析から、HL-nがMDA-MB-453細胞に融合・蓄積後、(A) Fasを活性化する経路、(B) 直接ミトコンドリアを通る経路を明確にした。更に、(C) カスパーズ-8および-9を経由しないで、カスパーズ-3を活性化することが示唆された。②担がんモデルマウスに対するHL-nの治療効果を検討したところ、HL-n投与群では治療開始時と腫瘍容積が変わらず顕著な腫瘍増殖抑制効果が確認された。一方、DMPCリポソーム治療群では腫瘍縮小効果は見られなかった。次に、TUNEL法によりアポトーシス誘導を検討したところ、固形腫瘍の抑制効果を示したHL-21治療群において、アポトーシス細胞が多く観察された。③正常マウスの2週間反復投与毒性試験において、投与期間中の体重変化、血液検査、血液生化学検査および各相対臓器重量から、重篤な副作用を示さず、安全性が明らかになった。患者に優しい制がん剤としての臨床応用が期待される。(Chem. Lett., **38**, 134 (2009), Int. J. Pharm., **372**, 162 (2009))

(2) HLの「流動性」が、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染細胞の増殖抑制と深く関係していることをin vitroで初めて明らかとした。すなわち、リン脂質(DMPC)及びPEG系界面活性剤(C₁₂(EO)_n: n=4~25)から成るHLのHIV慢性感染(MOLT-4/IIIB)細胞に対する50%細胞増殖抑制濃度(IC₅₀)とHLの膜流動性との間の良好な相関性を明らかにした。さらに、HLは、HIV潜伏感染(J22-HL-60)細胞に対して、ウイルス産生を増大する結果を得た。ウイルスを産生した細胞は、同時に死滅して

いることも分かった。これらの知見は、エイズの治療をサポートする新しい薬剤となる可能性が明らかになった。(Bioorg. Med. Chem. Lett., **18**, 4578 (2008))。

(3) リン脂質(DMPC)およびPEG系界面活性剤(C₁₂(EO)₂₁)から成るHL-21のエイズ関連悪性リンパ腫の一種であるPrimary Effusion Lymphoma (PEL)に対する細胞増殖抑制効果とアポトーシス誘導について検討した。HL-21は、PEL細胞に対して顕著な細胞増殖抑制効果を示し、カスパーズの活性化を経てアポトーシスを誘導することがin vitroで明らかとなった。また、HL-21は正常細胞への融合蓄積量が低く、PEL細胞特異的に融合蓄積し、膜の流動性を増加させた。PELのマウスモデルに対するHL-21の治療効果を検討した。HL-21は、PELモデルマウスにおいて明らかな腹水の蓄積抑制効果を示し、副作用もなかった。以上の結果より、HL-21が正常細胞には影響を与えず、腫瘍細胞特異的に融合蓄積し、細胞増殖を抑制することが明らかになった。(Leukemia Res., **34**, 906 (2010))

(4) リン脂質DMPCと非イオン性界面活性剤C₁₂(EO)₂₃からなるHLは、ヒトBリンパ腫(RAJI)細胞に対して顕著な増殖抑制効果を示し、フローサイトメーター、アガロース電気泳動法およびTUNEL法によりアポトーシスを誘導することが明確になった。in vivoにおいてRAJI細胞移植がんモデルマウスに対して顕著な延命効果が得られ、正常ラットに対する安全性を確認した。さらに、生命倫理委員会承認後の臨床応用において、副作用の無い固形腫瘍の縮小効果と延命効果が確認された。(Anticancer Res., **28**, 1187 (2008))

(5) ハイブリッドリポソーム(HL)は、構成素材と構成比率を変えることによってサイズ、形状と膜の流動性のような物性を制御可能である。今回、HLのがん化学療法に対する以下のような興味深い知見を得た。①リン脂質(DMPC)とPEG系界面活性剤(C₁₂(EO)_n: n=21~25)からなるHLは、臨床応用に最適な膜直径80nmで長期間安定な膜を維持した。②in vitroにおいて、種々の腫瘍細胞の増殖に関するHLの著しい抑制性作用が得られた。③HLによるアポトーシス誘導が確認され、アポトーシス誘導メカニズムが、明らかになった。④HLの膜の流動性とHLの腫瘍細胞に対する増殖抑制効果との間に良好な相関関係が得られた。⑤担がんモデルマウスに対して、HL投与により副作用の無い顕著な治療効果が確認された。⑥生命倫理学会委員会の承認後のリンパ腫患者に対するHLの臨床試験において、副作用のない長期の生存効果と腫瘍の著しい縮小効果が明確になった。(Curr. Pharm. Design, **17**, 1709-1719 (2011))

(6) レプリカ交換分子動力学(REMD)シミュレーションにより、祖視化モデルMARTINI

を用いて、DPPC 脂質二分子膜系のゾル-ゲル相転移現象を検討した。シミュレーション計算の結果、エンタルピー、二分子膜の膜厚、膜分子あたりの面積は、296K 付近において急激な変化を示した。また、この温度付近で熱容量のピークも観測され、ゾル-ゲル相転移が生じていることを示した。さらに、これまでの MARTINI 力場による研究においては、二分子膜は傾斜ゲル状態あるいは非傾斜ゲル状態のいずれか一方の状態をとることが報告されていたが、REMD 法を用いた本研究では、ゲル相において傾斜状態と非傾斜状態の二状態を取ることが示唆された。(J. Phys. Soc. Jpn., **81**, 024002-024010 (2012))

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 53 件)

- ① H. Kitajima, Y. Komizu, H. Ichihara, K. Goto, R. Ueoka, Hybrid liposomes inhibit tumor growth and lung metastasis of murine osteosarcoma cells, *Cancer Med.*, (査読有) (2013), in press.
(DOI: 10.1002/cam4.67)
- ② H. Ichihara, M. Hino, M. Umebayashi, Y. Matsumoto, R. Ueoka, Intravenous injection of hybrid liposomes suppresses the liver metastases in xenograft mouse models of colorectal cancer in vivo, *Eur. J. Med. Chem.*, (査読有) **57**, 143-148 (2012).
(DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.08.040)
- ③ Y. Komizu, H. Ueoka, K. Goto, R. Ueoka, Remarkable inhibitory effects of hybrid liposomes on growth of human colon cancer cells through induction of cell cycle arrest along with apoptosis, *Int. J. Nanomedicine*, (査読有) **6**, 1913-1920 (2011).
(DOI: 10.2147/IJN.S24160)
- ④ R. Ueoka, Y. Matsumoto, K. Goto, H. Ichihara, Y. Komizu, Membrane Targeted Chemotherapy with Hybrid Liposomes for Tumor Cells Leading to Apoptosis, *Curr. Pharm. Des.*, (査読有) **17**, 1709-1719 (2011).
(DOI: 10.2174/138161211796355128)
- ⑤ T. Towata, Y. Komizu, S. Suzu, Y. Matsumoto, R. Ueoka, S. Okada, Hybrid Liposomes Inhibit the Growth of Primary Effusion Lymphoma *in Vitro* and *in Vivo*, *Leukemia Res.*, (査読有) **34**, 906-911. (2010).
(DOI: 10.1016/j.leukres.2009.12.010)
- ⑥ S. Shimoda, H. Ichihara, Y. Matsumoto, R. Ueoka, Chemotherapy with Hybrid Liposomes for Human Breast Tumors along with Apoptosis *in Vivo*, *Int. J. Pharm.*, (査読有) **372**, 162-168 (2009).
(DOI: 10.1016/j.ijpharm.2009.01.011)
- ⑦ H. Ichihara, H. Nagami, T. Kiyokawa, Y. Matsumoto, R. Ueoka, Chemotherapy Using Hybrid Liposomes Along with Induction of Apoptosis, *Anticancer Res.*, (査読有) **28**, 1187-1195 (2008).
(<http://ar.iijournals.org/content/28/2B/1187.full.pdf+html>)

[学会発表] (計 126 件)

- ① 【Invited Speaker】 R. Ueoka, 「Membrane-targeted nanotherapy with hybrid liposomes for cancer cells leading to apoptosis」2012 年 12 月 6 日, The 6th International Symposium of δ Molecular Science of Fluctuation Toward Biological Functions δ (京都府).
- ② 【Invited Speaker】 R. Ueoka, 「Membrane-targeted Nanotherapy with Hybrid Liposomes for Tumor Cells Leading to Apoptosis」2011 年 2 月 27 日, Third Korea-Japan Seminars on Biomolecular Sciences: - Experiments and Simulations (韓国, 済州島).
- ③ 【Plenary Lecture】 R. Ueoka, 「Membrane Targeted Nanotherapy with Hybrid Liposomes for Tumor Cells Leading to Apoptosis」2010 年 11 月 29 日, 4th International Symposium on Nanomedicine (ISNM2010) (愛知県).
- ④ 【Invited Speaker】 K. Goto, Y. Komizu, H. Ichihara, R. Ueoka, 「Specific Inhibitory Effects of Hybrid Liposomes on the Growth of HIV-latently Infected Cells and Primary Effusion Lymphoma *in Vitro* and *in Vivo*」2010 年 8 月 2 日, BIT's 1st World Congress of Virus and Infections-2010 (WCVI-2010) (韓国, 釜山).
- ⑤ 【Invited Lecture】 R. Ueoka, 「Selective Inhibitory Effects of Hybrid Liposomes on the Growth of HIV-associated Cells *in Vitro* and *in Vivo*」2009 年 7 月 18 日, Annual World Summit of Antivirals (中国, 北京).

[図書] (計 4 件)

- ① 上岡龍一, ハイブリッドリポソームの制がんメカニズム, *Medical Bio* 11 月号, (株)オーム社, pp.32-39 (2010).
- ② 上岡龍一, ハイブリッドリポソームの揺らぎと制癌メカニズム, 「揺らぎと生体機能」, *Medical Bio* 10 月別冊, (株)オーム社, pp.78-85 (2010).
- ③ 上岡龍一, ナノカプセルが拓く医療の未来 ハイブリッドリポソームを中心に, *Ohm Bulletin* 95 周年記念号, (株)オー

ム社, pp.46-49(2009).

- ④ 上岡龍一, 松本陽子, ハイブリッドリボソーム, ナノメディシン ナノテクの医療応用, (株)オーム社, pp.119-130 (2008).

取得状況 (計 1 件)

名称: 癌細胞増殖抑制性ハイブリッド型リボソーム製剤

発明者: 上岡龍一, 松本陽子

権利者: 上岡龍一, 学校法人君が淵学園

種類: 特許

番号: 特許第 4560150 号

取得年月日: 平成 22 年 7 月 30 日登録

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.life.sojo-u.ac.jp/biomed/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

上岡 龍一 (UEOKA RYUICHI)

崇城大学・生物生命学部・教授

研究者番号: 70099076

(2)研究分担者

松本 陽子 (MATSUMOTO YOKO)

崇城大学・生物生命学部・教授

研究者番号: 00133562

後藤 浩一 (GOTO KOICHI)

崇城大学・生物生命学部・教授

研究者番号: 30279377

黒田 玲子 (KURODA REIKO)

東京理科大学・総合研究機構・教授

研究者番号: 90186552

市原 英明 (ICHIHARA HIDEAKI)

崇城大学・生物生命学部・准教授

研究者番号: 70369114

田上 修 (TANOUE OSAMU)

崇城大学・生物生命学部・助教

研究者番号: 10343716