

令和元年5月29日現在

機関番号：17701  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2016～2018  
 課題番号：16K00397  
 研究課題名(和文)HLA-ペプチド親和性の網羅的計算法の開発とベーチェット病の病因解明への応用

研究課題名(英文)Development of comprehensive calculation method of HLA-peptide affinity and application to elucidation of the pathogenesis of Behcet's disease

研究代表者  
 石川 岳志 (Ishikawa, Takeshi)  
 鹿児島大学・理工学域工学系・教授

研究者番号：80505909  
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではヒト白血球型抗原(HLA)とペプチド断片との結合親和性をコンピュータで予測する方法を開発した。既存の方法は実験で得られた親和性のデータベースを利用するのに対し、我々の方法はHLAの構造情報のみから親和性を予測する。したがって、実験例の少ないHLAアレルに対しても予測可能となることが大きな特徴である。また、ベーチェット病(BD)の抗原ペプチドの候補と考えられている「AAAAAIFVI」の相対的な結合親和性が、BDと関連のあるHLA-B\*51では高く、関連の無いHLA-B\*52では低いという計算結果が得られた。これは、AAAAAIFVIがBDの抗原ペプチドであることを支持する結果である。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発したHLAとペプチド断片の結合親和性の予測法は、特定のHLAに結合するペプチドの網羅的探索に利用可能であり、他のHLA関連疾患への応用も期待される。例えば、リウマチや糖尿病といった生活習慣病、様々な自己免疫疾患、癌などもHLAと有意な相関を示すことが知られている。さらに、ウイルス感染における免疫応答の個人差や、抗原提示を利用したペプチドワクチンの開発などにおいても、HLAとペプチドの親和性が重要な意味を担っている。今後、結合親和性の予測精度を向上させることができれば、これらを含む様々な医学・薬学研究に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed a method to predict the binding affinity of human leukocyte antigen (HLA) and peptide fragments. While the previous methods use experimental affinity databases of the peptides, our methods can predict the binding affinity only using the structural information of HLA. Therefore, it is an important feature of our method that prediction is possible even for HLA alleles with few experimental data. In addition, the relative binding affinity of "AAAAAIFVI", which is considered as a candidate for an antigenic peptide of Behcet's disease (BD), was high for HLA-B\*51 (this HLA is correlated with BD), and was low for HLA-B\*52 (this HLA is not correlated with BD). These results indicate the possibility that AAAAAIFVI is an antigenic peptide of BD.

研究分野：計算化学

キーワード：ヒト主要組織適合抗原 ペーチェット病 エピトープ予測 結合親和性予測 ドッキング計算 フラグメント分子軌道法

## 1. 研究開始当初の背景

ベーチェット病は、日本を含む地中海沿岸から東アジアに多く見られる、原因不明の自己免疫疾患である。我が国では、ゲノムワイド関連解析など数多くの研究がなされてきたが、未だ病因抗原の特定にすら至っておらず、何らかの新規な打開策が求められている。これまでの研究から、ヒト白血球型抗原 (HLA) との相関が見いだされており、特に、患者群では HLA-B\*51 が有意に増加することが知られている。一方、たった 2 つのアミノ酸しか変わらない HLA-B\*52 では、このような増加は見られない。このことから、HLA-B\*51 と結合しベーチェット病を引き起こす抗原ペプチドは、2 つのアミノ酸の違いのため HLA-B\*52 と結合せず、過剰な免疫応答には至らないと推測される。従って、このような結合特性を持つペプチド配列を特定できれば、それらはベーチェット病の「抗原ペプチドの候補配列」と考えられ、病因抗原の特定に繋がる可能性がある。しかし、候補となり得る全配列の結合親和性を、実験的に調べるのは不可能であり、HLA とペプチドとの結合親和性を網羅的に計算できる手法が望まれる。

HLA とペプチドの結合親和性の計算手法は、「配列法」と「構造法」の 2 つに分類される。前者は、実験で得られた親和性のデータベースを利用するのに対し、後者は HLA の立体構造と物理化学の法則のみから親和性を算出する。よって、実験例が多くデータベースが充実している HLA に関しては配列法が良い手法となるが、HLA-B\*51 や 52 のように実験例が少ない場合は構造法が必要となる。しかし、多くの構造法では、計算コストの高い分子動力学法が利用されているため、網羅的な計算には使えない。

## 2. 研究の目的

分子動力学計算より計算コストが低いドッキング計算を利用した構造法を開発し、HLA - ペプチド結合親和性の網羅的計算手法を確立する。そして、確立した網羅的計算手法を用いて、HLA-B\*51 および 52 と可能性のある全ペプチド配列との結合親和性を計算し、HLA-B\*51 のみに結合する「抗原ペプチドの候補配列」を明らかにする。さらに、明らかとなった抗原ペプチドの候補配列と、ベーチェット病の外的要因と考えられる微生物などの配列を比較することで、病因抗原の解明へとつなげる。

## 3. 研究の方法

### (1) ドッキング計算を利用した HLA - ペプチド結合親和性の網羅的予測法の開発

例えば 9 残基の抗原ペプチドの場合、20 の 9 乗のアミノ酸配列が考えられ、網羅的な探索には 500 億通り以上の結合親和性の計算が必要となる。もちろんこれは現実的ではなく、何らかの工夫が必要となる。そこで、計算対象となるペプチドのうち、N 末側の 4 残基と C 末側の 4 残基の親和性を個別に計算し、その合計をペプチド全体の親和性とする。この方法を利用すれば、4 残基ペプチドの計算を、N 末側と C 末側でそれぞれ 20 の 4 乗通り (合計 32 万通り) 実行するだけで、全ペプチドの結合親和性を計算することができる。しかし N 末側 4 残基、C 末側 4 残基のドッキング計算では、抗原ペプチドとして結合する際に実現され得る結合構造のみを探索する必要がある。そこで本研究では、これまでに報告された HLA と抗原ペプチドの複合体の X 線結晶構造を解析することで、独自のペナルティ関数を構築し、ドッキング計算に導入した。これにより、ドッキング計算におけるペプチドの自由度が大幅に減少すると共に、抗原ペプチドとして適切な結合構造かをチェックする必要がなくなり、計算のプロセスを完全に自動化することが可能となった。

### (2) ベーチェット病の抗原ペプチドの候補配列の探索

HLA は特徴的なペプチド収容溝を持つタンパク質で、ここに外部由来の 8~11 残基の抗原ペプチドを結合し抗原提示することで、免疫応答が開始される。この際、結合するペプチドの配列は各人が持つ HLA のタイプ (アレル) に依存する。ベーチェット病は過剰な免疫応答が原因であるが、これを引き起こす抗原ペプチドの配列は未だ不明である。しかし、これまでの疫学研究から、原因抗原は HLA-B\*51 と親和性の高いアミノ酸配列を持つ、一方、その配列のペプチドは HLA-B\*52 との親和性は低い、という 2 つの推測がなされる。よって、HLA-B\*51 および 52 とペプチドの結合親和性を網羅的に計算し、この条件を満たす配列を探索することで、HLA-B\*51 に特異的に結合する「抗原ペプチドの候補配列」が得られると期待される。

## 4. 研究成果

### (1) HLA - ペプチド結合親和性の網羅的予測法の開発と検証

#### ペナルティ関数の導入

まず、タンパク質の立体構造データベースである Protein Data Bank (PDB) から、これまでに報告された HLA-ペプチド複合体の X 線構造を取得した。そのうち 361 の複合体構造に関して、ペプチド収容溝とペプチドの N 末 4 残基および C 末 4 残基の位置関係を調べ、適切な結合構造

における主鎖の原子 (C、N、C) の位置の範囲を決めた。ドッキング計算における構造探索において、主鎖の各原子がこの範囲から外れた場合に、エネルギー値にペナルティを加える関数を追加することで、適切な結合構造のみを探索できるような方法を構築し、既存のドッキングソフトウェアである AutoDock4.2 に実装した。図 1 にペナルティ関数を適用した場合としていない場合の、N 末側 4 残基および C 末側 4 残基の構造探索の結果を示す。ペナルティ関数を用いることで結晶構造に近い結合構造のみが探索されていることがわかる。

### 結合親和性予測能の検証 1

個別に計算された N 末側および C 末側 4 残基の結合親和性の和から、HLA とペプチドの結合親和性の予測が可能かを調べるために、HLA と 50 アミノ酸からなる配列を 7 セット準備した。この配列には、その HLA と結合する既知の抗原ペプチド配列が含まれており、本研究で開発した結合親和性予測方法が、50 アミノ酸の中から、既知の配列を予測できるかを検証した (本研究で使用されたのは、インフルエンザウイルスタンパク質中の 50 アミノ酸とそれを認識する HLA のセットである)。50 アミノ酸の配列からは、8~11 アミノ酸のペプチド断片が合計 166 種作られる (8 アミノ酸が 43 種、9 アミノ酸が 42 種、10 アミノ酸が 41 種、40 アミノ酸が 11 種)。このうちのひとつが既知の抗原ペプチドであるが、そのペプチドの結合親和性の順位を図 2 にまとめた。この順位が低ければ低いほど、我々が開発した親和性予測法の性能が高いと判断できる。結果は、7 セット中 6 セットで 4 位 (166 番中) 以内となっており、期待される予測性能が実現されていることが示された。

### 結合親和性予測能の検証 2

次に、より実践的な親和性予測能を調べるため、検証に使う配列の長さを 50 アミノ酸からタンパク質の全配列に広げ、既知の抗原ペプチドの配列を予測できるかどうかを検証した。その結果を図 3 に示す。7 セット中 5 セットで既知の抗原ペプチドが上位 3% 以内に入っており、残りの 2 セットでも上位 10% 以内に含まれていた。これまで、数千を超えるペプチド断片の候補から HLA との結合親和性を予測可能な構造法自体が存在しなかったことを考えると、本研究で開発した親和性予測法は、今後の研究に繋がる成果であると考えられる。次の課題は予測の精度を向上させることである。一つの可能性として、現在はドッキング計算中に HLA 側の立体構造は完全に固定しているが、ペプチドとの結合に重要な一部のアミノ酸の構造も最適化しながらドッキング計算を行うことが考えられる。この結合親和性予測法は、査読付きの英文論文として発表されている (5 の雑誌論文の\*番号)

## (2) ベーチェット病の抗原ペプチドの候補探索への応用

研究の当初計画では、考え得る全ての配列 (N 末側と C 末側を合わせて 32 万通りの配列) を対象に、HLA-B\*51 および B\*52 に対する計算を実行し、B\*51 に対してのみ高い親和性を有する配列を探索する予定であった。しかし、交付された研究費が申請額よりも少なく予定していた計算機を全て購入できなかったことと、開発した結合親和性予測法が当初予定よりも多くの計算時間を要したため、まずはベーチェット病の抗原の候補と考えられている MHC class I chain related to gene A transmembrane (MICA-TM) と呼ばれるタンパク質のアミノ酸配列に対して予測法を適用した。MICA-TM の配列から作られる 8~11 残基のペプチド断片 1254 種に対し、HLA-B\*51 および B\*52 との結合親和性を算出したところ、エピトープとして注目されている「AAAAIFVI」の親和性の順位は、B\*51 の場合 54 位であったのに対し、B\*52 では 355 位であった。これは、B\*51 が BD と強く相関し、B\*52 が相関しないという事実と矛盾しない結果であ

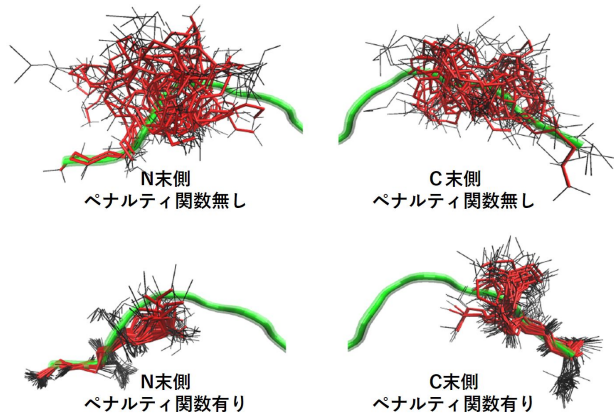


図 1: ペナルティ関数の効果を示した図。赤がドッキング計算による 4 残基の構造、緑が抗原ペプチドの X 線結晶構造解析の結果。

	50 アミノ酸の配列 (下線が既知の抗原ペプチド)	HLA	順位
Test-1	QEDLLILWGIHHSNDAAEQTKLYQNPTTYISVGTSTLNORLVPKIATRISK	A*02:01	1
Test-2	QQKASAGQISVQPTFSVQRNLPFERATVMAAFSGNNEGRTSDMRTEVIRM	B*35:01	1
Test-3	EEGSIKGVCRLLAKSVFNSLYASPOLGEGFSAESRKLIVVQALRDNLPEP	A*24:02	2
Test-4	SKKSYINKTGTFFETSFYRYGFVANFSEMLPSFGVSGVNSADMSIGV	A*24:02	3
Test-5	NENMEAMDSNTELELRISRYWAIRTRSGGNTNQRASAGQISIQPTFSVQRN	A*02:01	4
Test-6	VQIASNENMETMESSTLELRISRYWAIRTRSGGNTNQRASAGQISIQPTF	B*27:05	4
Test-7	EIRASVGMIGGIIRFYIQMTECLKLSDYEGRLIQNSLTIERMVLSAFDE	A*01:01	16

図 2: 50 アミノ酸の配列を対象にした結合親和性予測能の検証。50 アミノ酸の配列、HLA アレル、結合親和性の順位が記されている。

	配列	アミノ酸数	候補数	順位
Test-1	Q1WDMO	567	2234	25 (1.12)
Test-2	C5MV18	498	1958	5 (0.26)
Test-3	Q9YXL3	716	2830	72 (2.54)
Test-4	Q9YXL6	757	2996	5 (0.17)
Test-5	Q33CG5	124	462	37 (8.01)
Test-6	P03466	498	1958	38 (1.94)
Test-7	P03466	498	1958	117 (5.98)

図 3: タンパク質の全配列を用いた結合親和性予測能の検証。配列の UniPort-ID、アミノ酸の数、ペプチド断片の候補数、結合親和性の順位 (および上位何%) が記載されている。

った。

さらに、AAAAAIFVI と B\*51 および B\*52 との相互作用を詳細に調べるため、フラグメント分子軌道 (FMO) 法に基づく量子化学計算を実行した。この際、極性相互作用を考慮する HF 法に加えて、分散力といった非極性相互作用を考慮する MP2 法を用いた。計算の結果、BD と相関を持つ B\*51 では 63 番目のアミノ酸が ASN であるのに対し、相関の無い B\*52 では GLU になっており、この位置のアミノ酸との相互作用エネルギーが大きく異なっていることが分かった。しかし、B\*51 だけが BD と相関を示す明確な理由は得られなかった。今回の FMO 計算では、構造モデリングによって作られた単一の構造が用いられたが、複数の構造で計算を実行し結果を平均的に考慮することで、生体内での揺らぎを反映したより信頼のおける結果を得ることができた。よって、そのような解析から、B\*51 が相関する理由を導き出せる可能性がある。

研究代表者の石川は、研究分担者の竹内が代表を務めている基盤 B 海外「東アジア調査に基づくベーチェット病、強皮症の特異的 HLA が病態に関わる機序の研究」の分担者になっており、こちらは 2020 年 3 月まで研究が続く予定である。したがって、本研究はこちらの研究課題においてさらに進められる予定である。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 15 件)

1. Kongkaew Sirilak, Rungrotmongkol Thanyada, Punwong Chutintorn, Noguchi Hiroshi, Takeuchi Fujio, Kungwan Nawee, Wolschann Peter, Hannongbua Supot, Interactions of HLA-DR and Topoisomerase I Epitope Modulated Genetic Risk for Systemic Sclerosis, *Scientific Reports*, 9, 2019, 745, 10.1038/s41598-018-37038-z, 査読有り
2. Ishikawa Takeshi, Sakakura Kota, Mochizuki Yuji, RI-MP3 calculations of biomolecules based on the fragment molecular orbital method, *Journal of Computational Chemistry*, 39, 2018, 1970 ~ 1978, 10.1002/jcc.25368, 査読有り
3. Ishikawa Takeshi, Mizuta Satoshi, Kaneko Osamu, Yahata Kazuhide, Fragment Molecular Orbital Study of the Interaction between Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase and its Inhibitor Thapsigargin toward Anti-Malarial Development, *The Journal of Physical Chemistry B*, 122, 2018, 7970 ~ 7977, 10.1021/acs.jpcc.8b04509, 査読有り
4. Ishikawa Takeshi, Ab initio quantum chemical calculation of electron density, electrostatic potential, and electric field of biomolecule based on fragment molecular orbital method, *International Journal of Quantum Chemistry*, 118, 2017, e25535, 10.1002/qua.25535, 査読有り
5. Ishikawa Takeshi, Otaki Hiroki, Mizuta Satoshi, Kuriyama Masami, Onomura Osamu, Higuchi Norihide, Nakashima Mihoko N., Nakashima Mikiro, Ohyama Kaname, Computational study of the competitive binding of valproic acid glucuronide and carbapenem antibiotics to acylpeptide hydrolase, *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 32, 2017, 201 ~ 207, 10.1016/j.dmpk.2017.04.002, 査読有り
6. Torikai Kohei, Koga Rintaro, Liu Xiaohui, Umehara Kaoru, Kitano Tatsuya, Watanabe Kenji, Oishi Tohru, Noguchi Hiroshi, Shimohigashi Yasuyuki, Design and synthesis of benzoacridines as estrogenic and anti-estrogenic agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25, 2017, 5216 ~ 5237, 10.1016/j.bmc.2017.07.067, 査読有り
7. Suwama Takaharu, Watanabe Keisuke, Monthakantirat Orawan, Luecha Prathan, Noguchi Hiroshi, Watanabe Kenji, Umehara Kaoru, Naphthalene glycosides in the Thai medicinal plant *Diospyros mollis*, *Journal of Natural Medicines*, 72, 2017, 220 ~ 229, 10.1007/s11418-017-1134-1, 査読有り
8. Matsui Takashi, Kodama Takeshi, Mori Takahiro, Tadakoshi Tetsuhiro, Noguchi Hiroshi, Abe Ikuro, Morita Hiroyuki, 2-Alkylquinolone alkaloid biosynthesis in the medicinal plant *Evodia rutaecarpina* involves collaboration of two novel type III polyketide synthases, *Journal of Biological Chemistry*, 292, 2017, 9117 ~ 9135, 10.1074/jbc.M117.778977, 査読有り
9. T. Ishikawa, Prediction of peptide binding to a major histocompatibility complex class I molecule based on docking simulation, *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 30, 2016, 875-887, 10.1007/s10822-016-9967-3, 査読有り
10. Yamamoto T, Tsunematsu Y, Hara K, Suzuki T, Kishimoto S, Kawagishi H, Noguchi H,

Hashimoto H, Yang Yi, Hotta K, Watanabe K, Oxidative trans to cis Isomerization of olefins in Polyketide Biosynthesis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 55, 2016, 6207-6210, 10.1002/anie.201600940, 査読有り

11. Muhit Md A, Umehara K, Noguchi H, Five furofuranone lignan glucosides from *Terminalia citrina* inhibit in vitro E2-enhanced breast cancer cell proliferation, *Fitoterapia*, 113, 2016, 74-79, 10.1016/j.fitote.2016.07.004, 査読有り
12. Muhit Md A, Umehara K, Mori-Yasumoto K, Noguchi H, Furofuran Lignan Glucosides with Estrogen-Inhibitory Properties from the Bangladeshi Medicinal Plant *Terminalia citrina*, *J. Nat. Prod.*, 79, 2016, 1298-1307, 10.1021/acs.jnatprod.5b01042, 査読有り
13. Sato M, Winter JM, Kishimoto S, Noguchi H, Tang Yi, Watanabe K, Combinatorial Generation of Chemical Diversity by Redox Enzymes in Chaetoviridin Biosynthesis, *Org. Lett.*, 18, 2016, 1446-1449, 10.1021/acs.jnatprod.5b01042, 査読有り
14. Yang X, Matsui T, Kodama T, Mori T, Zhou X, Taura F, Noguchi H, Abe I, Morita H, Structural basis for olivetolic acid formation by a polyketide cyclase from *Cannabis sativa*, *FEBS J.*, 283, 2016, 1088-1106, 10.1111/febs.13654, 査読有り
15. 川杉要, 竹内不士夫, PRPP 合成酵素欠損症, *日本臨床*, 74, 2016, 391-395, 査読有り

〔学会発表〕(計 15 件)

1. 石川岳志, FMO プログラム「PAICS」の開発と生命科学分野への応用, 第 18 回 FMO 研究会 (招待講演), 2019 年
2. T. Ishikawa, K. Sakakura, Y. Mochizuki, Efficient implementation of FMO-RI-MP3 method in PAICS, 2018 年 CBI 学会, 2019 年
3. 石川岳志, フォーカストセッション「計算化学による感染症研究の最前線」, 長崎大学における感染症インシリコ創薬の試み, 2017 年 CBI 学会, 2017 年
4. T. Ishikawa, Efficient calculation of electrostatic potential of biomolecule based on fragment molecular orbital method, 2017 年 CBI 学会, 2017 年
5. 石川岳志, FMO-QM/MM 分子動力学計算と量子化学による創薬研究, 第 387 回 CBI 学会研究講演会 (招待講演), 2017 年
6. J. N. Makau, K. Watanabe, T. Ishikawa, S. Mizuta, T. Hamada, N. Kobayashi, N. Nishida, Structure-based discovery of inhibitors targeting influenza A virus nucleoprotein, The 17th International congress of virology, 2017 年
7. J. N. Makau, K. Watanabe, T. Ishikawa, S. Mizuta, T. Hamada, N. Kobayashi, N. Nishida, Targeting viral nucleoprotein in search for new influenza A virus inhibitors, The 13th Nagasaki-Singapore Medical Symposium / Leading Program International Symposium 2017, 2017 年
8. 石川岳志, 水田賢志, 金子修, 矢幡一英, 抗マラリア化合物の開発をめざしたフラグメント分子軌道法による SERCA と Thapsigargin の分子間相互作用解析, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 03 月 24 日 ~ 2017 年 03 月 24 日, 仙台国際センター (仙台市, 宮城県)
9. T. Ishikawa, Prediction of peptide binding to a major histocompatibility complex class I molecule based on docking simulation, 2016 年 CBI 学会, 2016 年 10 月 25 日 ~ 2016 年 10 月 27 日, タワーホール船堀 (江戸川区, 東京都)
10. H. Otaki, T. Ishikawa, S. Mizuta, K. Ohyama, Inhibition Mechanisms of Carbapenem Antibiotics on Acylpeptide Hydrolase: Docking Simulation Study, 2016 年 CBI 学会, 2016 年 10 月 25 日 ~ 2016 年 10 月 27 日, タワーホール船堀 (江戸川区, 東京都)
11. D. Ishibashi, T. Nakagaki, T. Ishikawa, R. Atarashi, K. Watanabe, T. Hamada, N. Nishida, Structure-based drug discovery for prion disease by using a novel binding simulation on the graphics processing unit intensive supercomputer, 第 89 回日本生化学会大会, 2016 年 09 月 25 日 ~ 2016 年 09 月 27 日, 仙台国際センター (仙台市, 宮城県)

12. J. N. Makau, K. Watanabe, T. Ishikawa, T. Hamada, N. Kobayashi, N. Nishida, Drug discovery for influenza virus, The 3rd International symposium for the Promotion of Science and Technology Innovation Cooperation between Africa and Japan (国際学会), 2016年07月13日~2016年07月13日, JICA市ヶ谷ビル(新宿区, 東京都)
13. Renauer P, Coit P, Hughes T, Ognenovski M, Ergen A, Alpsoy E, Salvarani C, Casali B, Koetter I, Zhernakova A, Wijmenga C, Takeuchi F, Harihara S, Kaburaki T, Song YW, Sawalha AH, 他全30名, Dense Genotyping of Immune Related Loci in a Multi-Ethnic Behcet's Disease Cohort Identifies Genetic Associations in a Long Noncoding RNA near QSOX2, RASIP1/FUT2, and IL12A-AS1, 80th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology (国際学会), 2016年11月11日~2016年11月16日, 2016年11月11日~2016年11月16日, ワシントン国際会議場(ワシントン, USA)
14. Noguchi H, Green Tea Polyphenol Inhibits Key Enzyme in Cholesterol Biosynthesis, 20th World Congress on Clinical Nutrition (招待講演)(国際学会), 2016年12月15日~2016年12月15日, Rama Garden Hotel (Bangkok, Thailand)
15. Noguchi H, Biosynthesis of plant polyphenol, The 6th International Conference on Natural Products for Health and Beauty (NATPRO6) (招待講演)(国際学会), 2016年12月15日~2016年12月15日, Pullman Hotel (KhonKaen, Thailand)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ: <http://www.paics.net/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 野口博司

ローマ字氏名: Noguchi Hiroshi

所属研究機関名: 日本薬科大学

部局名: 薬学部

職名: 教授

研究者番号(8桁): 60126141

### (2) 研究分担者

研究分担者氏名: 竹内不二夫

ローマ字氏名: Takeuchi Fujio

所属研究機関名: 東京聖栄大学

部局名: 公私立大学の部局等

職名: 教授

研究者番号(8桁): 70154979