

平成 22 年 4 月 6 日現在

研究種目：若手研究 (A)  
 研究期間：2007-2009  
 課題番号：19680025  
 研究課題名 (和文) 1 遺伝子リアルタイム可視化と細胞内動態・分散性精密制御による次世代ベクターの創製  
 研究課題名 (英文) Development of new-generation gene vectors by a control of intracellular trafficking and dispersion based in a real-time imaging of DNA  
 研究代表者  
 秋田 英万 (AKITA HIDETAKA)  
 北海道大学・大学院薬学研究院・助教  
 研究者番号：80344472

研究成果の概要 (和文)：本研究では、小胞輸送ネットワークや微小管輸送を介した細胞内動態 (動的変化)、及び単分散性・均一性を制御することで、遺伝子発現効率を劇的に促進することに成功した。本ナノ粒子は、DNA ワクチンや静脈内投与型遺伝子ベクターへ将来展開できる重要な基盤技術である。また、表面修飾によりナノ粒子のトランスサイトシスを可能とする新規ペプチド配列を同定した。静脈内投与による組織実質標的化を行ううえでもっとも強力なバリアとなる血管内皮を突破するための素子として極めて重要かつ有用な発見である。

研究成果の概要 (英文)：In this project, intracellular trafficking of nano-carrier was controlled from the point of view of intracellular dynamics (i.e. vesicular transport and/or microtubule-dependent transport), dispersity and homogeneity to improve the transfection activity. These technologies will be valuable as used in DNA vaccine and liver-targeting gene carriers. Furthermore, novel peptide was discovered, which confer the activity to pass through the cell monolayer via transcytosis pathway. This device will be useful to overcome the vesicular barriers which limits the delivery to tissue parenchyma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	9,000,000	2,700,000	11,700,000
2008 年度	8,800,000	2,640,000	11,440,000
2009 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
総計	19,700,000	5,910,000	25,610,000

研究分野：薬剤学

科研費の分科・細目：人間医工学 / 医用生体工学・生体材料学

キーワード：リアルタイムイメージング、細胞内動態制御、遺伝子デリバリー

1. 研究開始当初の背景 ポストゲノム時代を迎え、遺伝子診断法の開発が急ピッチで進む中、欠損遺伝子の補充や、疾患関連遺伝子のノックダウンが可能な遺伝子治療は、汎用性の高い治療戦略として注目を集めている。人工ベクターを適応するためには、その遺伝子発現の低さがボトルネックとなって

おり、その実現には多くの改良が必要である。申請者らは、遺伝子とポリカチオン凝縮体コアを脂質エンベロープで封入した構造を有する、多機能性エンベロープ型ナノ構造体 (MEND) を基盤技術とした研究を展開しており、本キャリアはさまざまな機能性素子を、トポロジーを制御して搭載することができ

る。

一方、遺伝子キャリアによる遺伝子発現効率は、主に細胞内動態に支配されており、細胞への取り込み、エンドソーム脱出、細胞内輸送、核移行など様々な細胞内素過程が障壁になっていることが一般的に知られている。ウイルスはこれらの障壁を巧みに突破し、宿主の核へ効率よくウイルスゲノムを送達することにより、高い遺伝子発現をもたらしている。そのため、このようなウイルスの巧みな細胞内輸送メカニズムは、非ウイルスベクターの開発指針を考える上で、極めて有益な情報となる。

## (2) トランスサイトosisを可能とする新規ナノキャリアの構築

現在までの血中投与型遺伝子ベクターの成功例は、肝臓や癌を標的とするものが大部分であり、他の正常組織への標的化は困難を極める。これは、隣接する血管内皮細胞間の結合が非常に密であり、血管間隙を介した実質細胞への浸潤が著しく制限されていることが原因である。ベクターの細胞内動態を制御し、新規のトランスサイトosis経路を開拓できれば、遺伝子治療の応用性は格段に広まる。一方、トランスサイトosisに関わる小胞輸送ネットワークの情報は未だ不十分であり、標的化すべき細胞内ルートは未知である。

## 2. 研究の目的

### (1) イメージングによる細胞内動態解析に基づく遺伝子ベクター開発

MEND を基盤技術とし、均一な粒子設計を施すための技術を構築する。また、本構造体を用い、細胞内動態制御の観点から siRNA 送達技術へと発展させる。

また、細胞内動態制御素子を搭載することにより、in vivo あるいは ex vivo で機能できる遺伝子ベクターを創製し、遺伝子治療、細胞治療の基盤となる技術を確立する。

1 遺伝子レベルのリアルタイム観察により、単分散性（質的変化）と細胞内動態（動的変化）の経時変化をアデノウイルスと比較しながら解析し、さらに各種オルガネラとの多重染色により、細胞内動態メカニズムを明らかとする。また、人工的に細胞内動態のダイナミズムを制御するための新規素子を探索し、分散性に優れた人工ベクターへの搭載を行うことで遺伝子発現活性の促進を行う。

### (2) トランスサイトosisを可能とする新規ナノキャリアの構築

トランスサイトosisの実現に向けて、未知のトランスサイトosis経路を標的可能なリガンドを探索する。本粒子の細胞内動態や取り込み経路の解析を行うことで、ナノ粒子のトランスサイトosisに重要な取り込み経路や細胞内輸送経路を明らかとする。

## 3. 研究の方法

### (1) イメージングによる細胞内動態解析に基づく遺伝子ベクター開発

#### ① 短鎖水溶性ポリマーを用いた均一な MEND 粒子設計

水溶性ポリマーである tetraethylene-glycol (TEG) を MEND に表面修飾することで、MEND のサイズ制御および均一化を試みた。MEND 表面を TEG で修飾するために、TEG の cholesterol 誘導體 (TEG-Chol) を合成し、脂質エンベロープ調製時に TEG-Chol を脂質構成成分として加えた。

#### ② 細胞内動態解析に基づく siRNA キャリアの創製

siRNA の封入においては、siRNA とステアリル化オクタアルギニン (STR-R8) 溶液を混合し、コア粒子を調製した。共焦点レーザー顕微鏡により、細胞内動態、並びに siRNA のベクターからの解離に関して解析を行った。均一性に優れた 2 枚膜 MEND (D-MEND) の調製は、コア粒子と相反する表面電位を有する 1 枚膜リポソームをあらかじめ調製し、コア粒子混合することによって調製した。

#### ③ リアルタイムイメージングによる遺伝子ナノキャリアの細胞内動態機構の解明と微小管輸送の制御

細胞内における遺伝子挙動を人工ベクターとアデノウイルスで比較するために、プラスミド DNA をローダミンにより、また、アデノウイルスを Texas Red によりラベル化をおこなった。また、微小管はチューブリン-GFP の融合タンパクを安定的に発現した細胞を確立した。さらに、微小管輸送の小胞依存性を解析するために、細胞内小胞を蛍光ラベル化低分子デキストランによってラベル化を行った。ニコン TE2000 により、キャリアと細胞内オルガネラのマルチカラーリアルタイムイメージングを行った。

#### ④ in vivo 用遺伝子ベクターの創製

in vivo における非分裂細胞への発現制御を考える上で、エンドソーム脱出や核輸送が大きな障壁となる。エンドソーム脱出素子である GALA および核移行性素子である糖 (maltotriose) の修飾を行うことで、これら障壁の克服を狙った。また、DNA ワクチンへの展開を考える上で、非分裂細胞である樹状細胞への効率的な遺伝子導入は重要な課題となる。エンドソーム並びに核膜を段階的な膜融合によって突破するための多重型コーティング型ナノ粒子を設計し、遺伝子発現の促進を目指した。

#### (2) トランスサイトosisを可能とする新規ナノキャリアの構築

トランスサイトosis研究が困難である理由の一つとして、評価系の確立が不十分であるという点が挙げられる。これまで、低分

子の系細胞輸送を行うための評価系として、トランスウェルをもちいた方法が主であったが、本系を用いるには、ナノ粒子が透過できるほどの大きなポアサイズのものを用いる必要があり、また、一方、大きなものを使用すると細胞が小孔まで詰まってしまうという問題点があった。そこで、京都大学の田畑教授と共同でゼラチンナノファイバシートを用いたトランスウェルを開発した。本トランスウェルチャンバーにマウス由来脳毛細血管内皮細胞を単層培養し、ファージディスプレイ法によって同定されたペプチドを修飾したリポソーム（アイソトープラベル）の上層から下層への移行を定量的に評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) イメージングによる細胞内動態解析に基づく遺伝子ベクター開発

##### ① 短鎖水溶性ポリマーを用いた均一な MEND 粒子設計

TEG を MEND の脂質膜に修飾したところ、修飾密度に依存して粒子サイズが減少し、また粒子の均一性の上昇も認められた。また、これらの MEND を用いて HeLa 細胞に遺伝子導入を行ったところ、TEG 含量に依存して遺伝子発現が大きく上昇した。TEG-MEND の細胞内動態を解析し、この活性上昇を詳細に調べたところ、細胞内取り込み量および核内での転写効率の上昇が明らかとなり、これらの過程の促進により遺伝子発現効率が上昇したことが示唆された。TEG は、粒子のサイズ制御や均一化に有用であるだけでなく、MEND の細胞内動態を改善し、遺伝子発現を促進する点からも、非常に有用な素子であることが明らかとした。

##### ② 細胞内動態解析に基づく siRNA キャリアの創製

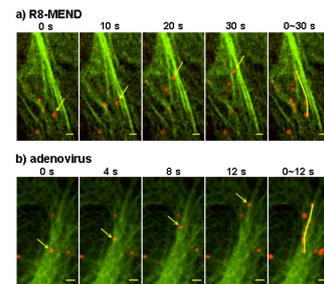
単純水和法によって調製した MEND は多重膜構造を有していることが明らかとなり、本プロトタイプ MEND においては、脂質膜からの siRNA の放出、すなわち脱被覆化過程が律速段階となるのではないかと考えた。Alexa546 ラベルした siRNA を NBD ラベルした脂質エンベロープに封入した二重ラベル化 MEND を調製し、HeLa 細胞にトランスフェクションした。その結果、脱被覆化が不十分なものである粒子が多く認められた。本定量結果に基づき脱凝縮過程を上昇させるために、MEND の脂質膜枚数を制御可能な SUV 膜融合法を開発した。従来の単純水和法による調製法では、粒子系が 171 nm、単分散度指数 (PDI) が 0.263 と、不均一な粒子系分布を有していたが、本方法を用いることにより、平均粒子系 131.5 nm、PDI が 0.167 の粒子が形成され、サイズも小さく、均一性も高い粒子が形成された。これら MEND の細胞内における脱被覆化過程をイ

メージングにより評価した結果、細胞内ではほぼすべての siRNA が脱被覆化した状態で存在することが示唆された。本脱凝縮の細胞間のばらつきに関しても、従来の構造の MEND と比較してきわめて小さいことが示唆された。最後に、遺伝子ノックダウン効率の評価を行った結果、従来の方法により調製した MEND 比較しても劇的に遺伝子ノックダウン効果の上昇が認められ、低い投与量 (1/10 量) において高い遺伝子ノックダウン効果の得られることが明らかとなった。本効率は市販の siRNA 導入試薬 (Lipofectamine 2000) と比較しても高いものである。

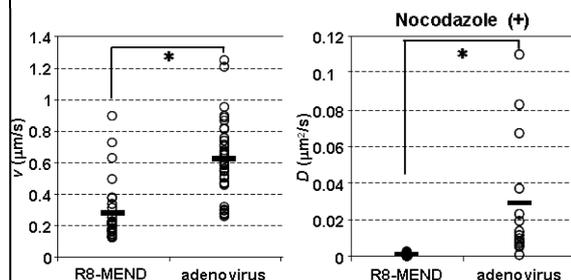
##### ③ リアルタイムイメージングによる遺伝子ナノキャリアの細胞内動態機構の解明と微小管輸送の制御

遺伝子キャリアと微小管の相互作用をさらに視覚的に評価するために、wide field 蛍光顕微鏡を用いたリアルタイムイメージングによる観察を行った。Rhodamine で蛍光標識した pDNA を封入したオクタアルギニン修飾 MEND (R8-MEND)、Texas Red で蛍光標識した adenovirus を用いて遺伝子導入を行い、一定時間後のキャリアの動態を経時的イメージングにより観察した。その結果、R8-MEND、adenovirus とともに、微小管に沿った直線運動が観察された。

さらに、リアルタイムイメージングの画像を基に、各キャリアの particle tracking を行うことで、微小管輸送の速



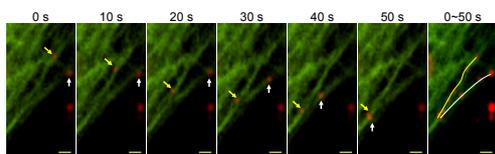
度、拡散定数を算出し、細胞内動態の定量的な評価を行った。R8-MEND の微小管輸送が  $0.21 \mu\text{m}/\text{sec}$  であることに対し、adenovirus の平均速度は  $0.56 \mu\text{m}/\text{sec}$  であり、adenovirus は R8-MEND よりも速い輸送が行われていることが明らかとなった。また、nocodazole 存在下における R8-MEND、adenovirus の細胞内動態を観察した結果、各キャリアの直線運動は失われた。しかしながら、微小管重合阻害条件下で R8-MEND の動きは制限されていることに対し、adenovirus においては活発な拡散運動が認められた。



particle tracking により拡散運動を比較すると、adenovirus の拡散定数が R8-MEND よりも著しく高い結果となった。このことは遺伝子発現評価の結果と一致し、adenovirus には拡散運動のような微小管非依存的な方法によっても核まで送達できる可能性があると考えられる。

続いて、これらの遺伝子キャリアの微小管輸送における小胞輸送の関与を解析するために、小胞マーカーである蛍光標識 dextran を用いてリアルタイムイメージングを行った。その結果、直線的輸送が観察された particle では、R8-MEND とマーカーとの共局在が認められ、本微小管輸送は小胞輸送を介して行われていることが明らかとなった。また、一部共局在が認められなかった particle では直線運動は観察されず、エンドソーム脱出後は微小管と相互作用できない可能性が示唆された。さらに adenovirus ではマーカーとの共局在が認められず、adenovirus はエンドソーム脱出後、直接微小管と相互作用して輸送されていることが示唆された。

前述の細胞内動態の解析より、R8-MEND は小胞輸送が主であり、エンドソーム脱出後に微小管輸送が行われていないこと、また adenovirus の拡散運動による微小管非依存的な方法による核への送達が示唆された。これらの違いは、微小管に対する相互作用の違いや、R8-MEND が adenovirus よりもサイズが大きく、凝集しやすいなどの要因が考えられる。そこで、微小管輸送を促進させる効率的なキャリアの構築のために、水溶性ポリマー（ポリエチレングリコール:PEG）を表面修飾することにより、サイズ制御や分散性促進を行い、さらに微小管の核方向への輸送に関与するモータータンパク質であるダイニン結合性配列ペプチドを用い、微小管輸送の促進を試みた。ペプチドはダイニン軽鎖 LC8 に結合する配列（LC8-1）、ダイニン軽鎖 Tctex-1 に結合する配列を用い、PEG（分子量 2000）を介して MEND 表面に修飾した。ルシフェラーゼ遺伝子をコードした pDNA を封入した、従来の R8-MEND、PEG 修飾 MEND、peptide-PEG 修飾 MEND を調製し、HeLa 細胞に対して遺伝子導入を行い、6 時間後の遺伝子活性を評価した。その結果、PEG を修飾することで遺伝子発現は減少するが、ペプチドを修飾することによりその発現は上昇し、特に LC8-1 を修飾させたものでは 2 桁以上の発現上昇が認められた。ペプチド LC8-1 修飾による遺伝子発現活性の上昇を詳細に調べるために、リアルタイムイメージングによる観察を行った。そ



の結果、PEG 修飾 MEND と比較し、ペプチド LC8-1 修飾 MEND では微小管に沿った直線運動が多数観察された。

以上、本研究において、世界で初めて人工的に微小管輸送を制御可能なナノ粒子を設計することに成功したといえる。

#### ④ in vivo 用遺伝子ベクターの創製

まず、肝臓への遺伝子送達に適した MEND の基本脂質組成を検討し、カチオン性脂質と cholesterol から構成される脂質組成が適していることを見出した。次に、MEND に機能性素子を修飾し、細胞内動態の改善を試みた結果、エンドソーム脱出素子である GALA および核移行性素子である糖（maltotriose）の修飾により遺伝子導入効率を大きく上昇させることに成功した。また、MPC/GALA MEND による遺伝子発現レベルは市販の in vivo 遺伝子導入試薬 (in vivo jetPEI-Gal) と比較してはるかに優れたものであった。

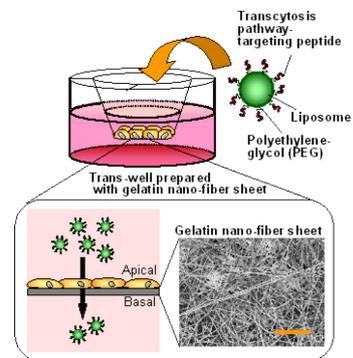
また、DNA ワクチンの開発に関し、樹状細胞への遺伝子導入用ベクターの開発を行った。従来型の構造型 MEND では遺伝子発現はほとんど認められなかったが、遺伝子コアを核膜、並びにエンドソーム膜と融合性の高い脂質膜で多重にコーティングすることにより、遺伝子発現を 500 倍以上高めることに成功した。また、さらに膜融合性を高めるためのペプチドを探索・修飾することによって、さらに 10 倍以上遺伝子発現を高めることに成功し、MHC Class I 分子への効率的な抗原提示を可能とするベクターの構築に成功した（特許申請準備中）。

#### (2) トランスサイトシス

##### シスを可能とする新規ナノキャリアの構築

ゼラチンナノファイバーシートを用いて作製したトランスウェルチャンバーにナノサイズのリポソームを添加した結果、下層へ効率的に移行することから、本システムはナノサイズの粒子のトランスサイトシス評価を行うための有用なツールになることが示された。脳毛細血管内皮細胞をゼラチンナノファイバーシートを用いたトランスウェル上に培養した結果、従来型（市販）のトランスウェルと同様に、上層と下層の間の高い電気抵抗値が得られた。このことから、単層培養された細胞が良好なタイトジャンクションを形成していることが示唆された。

本システムを用い、ファージディスプレイによって選抜された種々のペプチドを修飾



したりポソームの透過性を比較した結果、Clone95 ペプチド搭載リポソームが高いトランスサイトosis活性を有することを明らかとした。また、本ペプチドの長さ、配列などを種々改変し、同様にリポソームの透過実験を行った結果、ナノ粒子のトランスサイトosisを誘起可能な新規コンセンサス配列を世界に先駆けて同定することに成功した。さらに、細胞内取り込み機構を解析した結果、本粒子はカベオラにより取り込まれ、さらに、本経路を阻害することによってトランスサイトosisも阻害されることから、本経路がトランスサイトosisに重要な役割を果たすことを明らかとした。また、本リポソームはリソソームなどの分解経路には移行せず、本経路はクラスリン介在性エンドサイトosisで取り込まれた物質とは異なる細胞内輸送機構においてソーティングを受けることが示唆された。

### 結語

本プロジェクトにおいては、既存の画像解析技術に加え、新たにマルチカラーリアルタイムイメージングシステムを導入し、これらのイメージングに基づくフィードバック情報を基に、*in vitro*、*ex vivo*、*in vivo* 各々のレベルで高い機能性を有する人工ベクターの構築に成功した。特に、肝臓への遺伝子導入システムや、siRNA 導入システムにおいては、市販の試薬に比べても高い機能を有することを示しており、世界レベルで見ても高レベルなベクターへと発展させることに成功した。

また、トランスサイトosis研究においても、世界初のトランスサイトosis経路標的化ペプチドの同定に成功しており、今後の血中投与型組織標的化を考える上で将来有効な素子になると確信している。以上の点より、本プロジェクトは、当初の目標を十分達成できただけでなく、さらに将来の研究にさらに発展できるシーズ技術を生み出すことに成功した点で十分な成果があげられたと自己評価している。

最後に、文部科学省から3年間に渡り援助していただいた科学研究費補助金が本研究課題を遂行するにあたり経済的に大きな支えとなったことに深謝申し上げます。

### 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 11 件)

1. H. Akita, K. Enoto, T. Masuda, H. Mizuguchi, T. Tani, H. Harashima. Particle Tracking of Intracellular Trafficking of Octaarginine-modified Liposomes: A Comparative Study With Adenovirus. *Mol*

*Ther. in press* 査読有

2. H. Akita, K. Kogure, R. Moriguchi, Y. Nakamura, T. Higashi, T. Nakamura, S. Serada, M. Fujimoto, T. Naka, S. Futaki, H. Harashima. Nanoparticles for *ex vivo* siRNA delivery to dendritic cells for cancer vaccines: Programmed endosomal escape and dissociation. *in press* 査読有
3. T. Fujiwara, H. Akita, H. Harashima. Intracellular fate of octaarginine- modified liposomes in polarized MDCK cells. *Int J Pharm* 386:122-130. (2010) 査読有
4. T. Masuda, H. Akita, K. Niikura, T. Nishio, M. Ukawa, K. Enoto, R. Danev, K. Nagayama, K. Ijro, and H. Harashima. Envelope-type lipid nanoparticles incorporating a short PEG-lipid conjugate for improved control of intracellular trafficking and transgene transcription. *Biomaterials* 30: 4806-4814.(2009) 査読有
5. H. Akita, A. Kudo, A. Minoura, M. Yamaguchi, I. A. Khalil, R. Moriguchi, T. Masuda, R. Danev, K. Nagayama, K. Kogure and H. Harashima. Multi-layered nanoparticles for penetrating the endosome and nuclear membrane via a step-wise membrane fusion process. *Biomaterials* 30: 2940-2949.(2009) 査読有
6. T. Masuda, H. Akita, T. Nishio, K. Niikura, A. Kudo, K. Kogure, K. Ijro and H. Harashima. Development of lipid particles targeted via sugar-lipid conjugates as novel nuclear gene delivery system. *Biomaterials*, 29: 709-723 (2008). 査読有
7. D. Mudhakar, H. Akita, E. Tan, H. Harashima. A novel IRQ ligand-modified nano-carrier targeted to a unique pathway of caveolar endocytic pathway. *J Controlled Rel.*125(2): 164-173 (2008) 査読有
8. S. Hama, H. Akita, S. Iida, H. Mizuguchi, and H. Harashima. Quantitative and mechanism-based investigation of post-nuclear delivery events between adenovirus and lipoplex. *Nucleic Acids Res.* , 35: 1533-1543 (2007). 査読有

(ほか)

[学会発表] (計 39 件)

1. 秋田英万 多機能性エンベロープ型ナノ構造体を用いた遺伝子の核輸送戦略 第32回 日本分子生物学会年会 (ワークショップ) 2009年12月9-12日、横浜
2. 秋田英万 体内動態制御と細胞内動態制御による低毒性DDSキャリア構築へのアプローチ 日本薬学会第129年会 2009年3月26-28日、京都
3. 秋田英万 多機能性エンベロープ型ナノ

構造体を用いた細胞内動態制御：in vivo 適応型ナノキャリアの実現に向け 第25回日本 DDS 学会 2009年7月3-4日、東京

4. 秋田英万「遺伝子デリバリーシステムの開発における細胞内動態の定量評価の意義：トランスレーショナルリサーチにおける新しい視点」創剤フォーラム第13回若手研究会、大阪、2007年12月8日ほか

[産業財産権]

○ 出願状況(計8件)

名称：機能性ポリペプチド及び当該ポリペプチドで修飾された脂質膜構造体

発明者：原島秀吉、秋田英万、榎戸薫、畠山浩人、櫻井遊

権利者：北海道大学

種類：特願

番号：特願 2010-39667

出願年月日：2010年2月25日

国内外の別：国内

名称：脂質膜構造体に細胞透過能を付与するペプチド、およびそれらペプチドと結合した脂質を構成脂質として含む、細胞透過能を有する脂質膜構造体

発明者：秋田英万、藤原孝博、原島秀吉

権利者：北海道大学

種類：特願

番号：特願 2009-283091

出願年月日：2009年12月14日

国内外の別：国内

名称：高分子化合物またはその複合体の細胞透過性評価装置およびその細胞透過性評価方法

発明者：秋田英万、藤原孝博、田畑泰彦、原島秀吉

権利者：北海道大学

種類：特願

番号：特願 2009-275877

出願年月日：2009年12月4日

国内外の別：国内

名称：生体内で機能する核輸送性脂質膜構造体

発明者：秋田英万、増田智也、西尾崇、新倉謙一、居城邦治、原島秀吉

権利者：北海道大学

種類：特願

番号：特願 2009-069438

出願年月日：2009年3月23日

国内外の別：国内

名称：オリゴアルキレングリコール修飾された脂質膜構造体

発明者：秋田英万、増田智也、居城邦治、新

倉謙一、西尾崇、原島秀吉

権利者：北海道大学

種類：PCT

番号：PCT/JP2009/058172

出願年月日：2009年4月24日

国内外の別：国外

名称：オリゴアルキレングリコール修飾された脂質膜構造体

発明者：秋田英万、増田智也、居城邦治、新倉謙一、西尾崇、原島秀吉

権利者：北海道大学

種類：特願

番号：特願 2008-115388

出願年月日：2008年4月25日

国内外の別：国内

名称：リポソーム用生体成分抵抗性増強剤及びこれにより修飾されたリポソーム

発明者：小暮健太郎、秋田英万、岩朝亮忠、中村宜夫、二木史朗、原島秀吉

権利者：北海道大学

種類：PCT

番号：PCT/JP2008/000372

出願年月日：2008年2月27日

国内外の別：国外

名称：リポソーム用生体成分抵抗性増強剤及びこれにより修飾されたリポソーム

発明者：小暮健太郎、秋田英万、岩朝亮忠、中村宜夫、二木史朗、原島秀吉

権利者：北海道大学

種類：特願

番号：特願 2007-85628

出願年月日：2007年2月28日

国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakusetu/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

秋田英万 (AKITA HIDETAKA)

北海道大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：80344472

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし