

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月 30日現在

機関番号：17102

研究種目：新学術領域研究（計画研究）

研究期間：2008～2012

課題番号：20117013

研究課題名（和文） システイン修飾による活性酸素受容体機能制御機構の解明

研究課題名（英文） ROS sensor-effector regulation via cysteine modifications

研究代表者

西田 基宏 (NISHIDA MOTOHIRO)

九州大学・薬学研究院・准教授

研究者番号：90342641

研究成果の概要（和文）：

かつて酸素毒の原因として位置づけられてきた活性酸素が、最近では細胞内シグナル伝達における主要なメディエーターとなることが明らかにされてきている。この分子機構には、蛋白質の活性中心に存在するシステインの酸化修飾が関与すると考えられる。我々は、心血管病を制御する神経液性因子であるアンジオテンシン II の責任受容体 (AT1R) が活性酸素により発現調節を受けることに着目し、その分子制御機構を解析した。受容体-G_i 蛋白質の共役を阻害する百日咳毒素は、活性酸素の生成を介して AT1R 発現量を増加する。百日咳毒素は、Toll 様受容体4の活性化による NADPH オキシダーゼ依存的な活性酸素生成とそれに続く I κ B のリン酸化に依存した分解が NF κ B 転写活性を増加させることで AT1R 発現量を増加させることを明らかにした。一方、炎症性リガンドの一つである細胞外ヌクレオチド (ATP) が、誘導型一酸化窒素 (NO) 合成酵素 (iNOS) の発現を増加させ、細胞質で転写因子 NF κ B と複合体を形成することで、NF κ B のシステインを局所的に修飾 (S-ニトロソ化) し、アンジオテンシン受容体数を低下させることを見出した。以上の結果から、活性酸素の生成系とセンサー/エフェクター分子との相互作用がシグナル伝達経路の特異性を作り出す可能性を示した。さらに、心不全初期に iNOS を介して生成される NO が心筋保護に働く一方で、慢性期の心臓で生成される NO が細胞内に存在する GTP や cGMP と反応することで親電子性の2次生成物 (8-nitro-cGMP) を形成すること、8-nitro-cGMP が低分子量 G 蛋白質 H-Ras のシステインを特異的に修飾 (S-グアニル化) することで細胞老化を誘導し、心機能不全を引き起こす可能性を新たに見出した。興味深いことに、硫化水素 (H₂S) が、ガスではなく求核性の高いアニオン (HS⁻) として新電子物質を直接消去すること、心筋梗塞モデルマウスへの NaHS 投与により慢性心不全が改善されることを個体レベルで実証した。

研究成果の概要（英文）：

Reactive oxygen species (ROS), previously established as cause for oxygen toxicity, have been revealed to work as a major mediator in cellular signaling. Oxidative modification of cysteine thiol in the active site of a target protein is involved in this mechanism. We have an interest in the fact that ROS regulate angiotensin type 1 receptor (AT1R) expression levels, and investigated the underlying mechanisms. *Pertussis* toxin (PTX), a pharmacological inhibitor of receptor-G_{i/o} protein coupling via ADP-ribosylation of G $\alpha_{i/o}$ proteins, increases AT1R expression levels through ROS production. PTX was found to increase AT1R density via Toll-like receptor 4-mediated NADPH oxidase activation and subsequent phosphorylation-dependent NF- κ B activation. On the other hand, one of inflammatory ligands, ATP, decreases AT1R density through inducible nitric oxide synthase (iNOS)-mediated suppression of NF- κ B activity via covalent modification (S-nitrosylation) of NF- κ B. The ATP-induced decrease in AT1R density requires direct interaction between NF- κ B and iNOS proteins in the cytosol, suggesting that local interaction of NO-generating enzyme with its sensor/effector protein determines the spatio-temporal regulation of NO signaling. Although NO produced via iNOS in the early phase of heart failure contributes to protection of the heart against physical stress, we found that the iNOS-derived NO reacts with intracellular nucleotides (GTP or cGMP) to form

electrophilic 8-nitro-cGMP in the later phase of heart failure. We also found that this 8-nitro-cGMP induces cardiac cellular senescence via electrophilic modification (S-guanylation) of Cys-184 on oncogenic H-Ras, a small GTP-binding protein. More interestingly, we revealed that hydrogen sulfide anion (HS^-), but not H_2S gas, acts as nucleophile, leading to directly guenching electrophiles, such as 8-nitro-cGMP, resulting in the suppression of heart failure after myocardial infarction via inhibition of cardiac cellular senescence.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,600,000	1,980,000	8,580,000
2009年度	16,100,000	4,830,000	20,930,000
2010年度	17,000,000	5,100,000	22,100,000
2011年度	10,400,000	3,120,000	13,520,000
2012年度	10,400,000	3,120,000	13,520,000
総計	60,500,000	18,150,000	78,650,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・薬理系薬学

キーワード：細胞情報伝達学、活性酸素、心血管

1. 研究開始当初の背景

活性酸素シグナリングは、活性酸素生成系・センサー蛋白質・エフェクターの機能連関により精密に制御されている。神経液性因子により大きく機能支配される心臓も例外ではなく、活性酸素は受容体刺激により生じる様々な生理応答の仲介分子として働くことが次々と明らかにされている。しかし、同じ活性酸素種でも受容体刺激の種類や程度によってその役割が異なる可能性が示されており、その制御基盤は未だ解明されているとは言い難い。本研究では、活性酸素シグナルが強く反映される心臓の病態（心不全）に着目し、心不全の原因因子であるアンジオテンシン II (Ang II) のシグナルに着目した。Ang II による生理応答は、主に細胞膜上の AT1 受容体を介して起こる。特に心筋梗塞や動脈硬化などの病態時において、AT1 受容体の発現増加が確認されていることから、AT1 受容体と疾患との関連が示唆されている。我々は、AT1 受容体数が受容体刺激で生成される過酸化水素 (H_2O_2) により増加されるのに対し、細胞外からの高濃度 H_2O_2 処理により低下することを見出した。また、一酸化窒素 (NO) が AT1 受容体数を減少させる一方で、長期的に NO が暴露されることで心機能が悪化することも見出していた。そこで本研究では、①AT1 受容体発現調節におけるシステイン修飾の役割、②NO 由来分子種による心不全誘導機構、を解明することを試みた。

2. 研究の目的

本研究では、

- ① アンジオテンシン (Ang) II type1 (AT1) 受容体に焦点を絞り、AT1 受容体の発現調節を担うシグナルセンサー分子の活性酸素による機能的修飾機構の分子基盤を明らかにする。
- ② 心不全の進行過程で、NO が心筋保護から心機能増悪にシグナルを変換させる機構を明らかにし、これを抑制することが心不全治療に結びつくことを示す。ことを目的に研究を行った。

3. 研究の方法

- ①心筋細胞の内因性 ROS 生成機構の解析
我々は、心筋細胞膜上の7回膜貫通型受容体と共役する三量体 G_{12} ファミリー蛋白質 (G_{12} と G_{13} ; $\text{G}_{12/13}$) がアゴニスト刺激による ROS 生成を誘発することを細胞レベルで明らかにしてきた。本研究では、 $\text{G}_{12/13}$ 蛋白質シグナリングを特異的に阻害するペプチドを心筋細胞に過剰発現させたマウスを作成し、心臓における ROS シグナリングの役割を解析した。
- ②AT1 受容体の発現調節解析
本研究では、AT1 受容体発現量の多いラット新生児心線維芽細胞を用いて解析を行った。AT1 受容体数は、細胞膜標品を用いた放射性リガンド (^{125}I Ang II) の結合実験により評価した。AT1 受容体の転写活性は、AT1 受容体遺伝子のプロモータ配列をクローニングすることで解析を行った。転写因子 NF- κ B の p65, p50 subunit (野生型、Cys

変異体) および iNOS 遺伝子はラット cDNA からクローニングし、iNOS についてはドメインごとにフラグメントを作成し、p65 との相互作用部位を免疫沈降により解析した。In vivo における AT1 受容体数の減少は、大動脈狭窄による圧負荷 (メカノストレス) を心臓にかけることで誘発した。

③慢性心不全における NO の役割解析

マウスの冠動脈を結紮し、心筋梗塞を誘発した。心機能は心エコー、カテーテルによる左心室内圧測定により評価し、心臓リモデリングは心筋梗塞 4 週間後の心室の形態を観察することで評価した。NO 由来活性分子種

(8-nitro-cGMP) の形成は、抗 8-nitro-cGMP 抗体を用いた免疫染色および質量分析により定量した。NaHS (50 mg/kg/day) を含んだ浸透圧ポンプは冠動脈結紮 1 日後に腹腔内に埋め込むことで持続投与を行った。

細胞老化の評価は、ラット新生児心筋細胞または心線維芽細胞を用いて senescence associated β -galactosidase 染色により評価した。H-Ras の修飾、GTP 型 (活性型) H-Ras と高親和性に結合する Raf-1 の Ras 結合ドメイン (Raf1-RBD) を用いたプルダウンアッセイにより、活性型 H-Ras の親電子修飾 (S-グアニル化) を抗 S-グアニル化抗体を用いたウェスタンブロッティングにより評価した。

4. 研究成果

①ROS 生成における G_{12/13} 蛋白質の役割解析

胸部大動脈狭窄による圧負荷で誘発される心臓の線維化 (コラーゲンの過剰産生) および心機能障害が G_{12/13} 蛋白質シグナリングの抑制により改善されることを見出した。また、圧負荷 6 週間後に心臓に多く形成されていた親電子物質 (4-hydroxy-2-nonenal や 8-OH-dG) が G_{12/13} 蛋白質の機能阻害によって顕著に抑制されることも明らかになった。

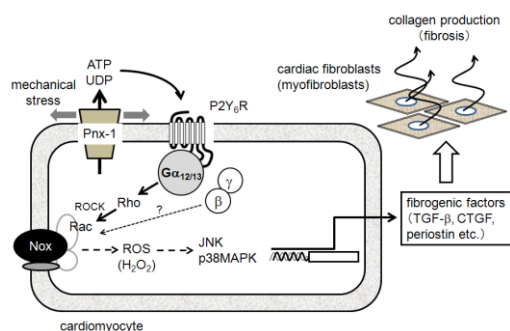


図 1 メカニカルストレスによる G_{12/13} 蛋白質を介した ROS 生成と心臓の線維化誘導のメカニズム

②ROS/NO による AT1R 発現調節の解析

アンジオテンシン type1 受容体 (AT1R) は、心臓の形態構造的改変 (リモデリング) や不整脈を誘発する責任受容体として注目されている。AT1R の発現量は、NO や過酸化水素、親電子化合物などにより負に調節されることが知られているものの、その詳細な機構はわかっていない。我々は、プリン作動性 P2Y₂ 受容体アゴニストである ATP 刺激によって NO 依存的に AT1R 発現量が低下することを見出した。この過程には、カルシニューリン-NFAT 活性化による誘導型 NO 合成酵素の発現誘導が関与していた。さらに、iNOS と NF- κ B の p65 サブユニットが細胞質で複合体を形成すること、および iNOS によって生成される NO が p65 の Cys38 残基を S-ニトロシル化修飾することを見出した。さらに、マウスの圧負荷によって iNOS の発現量が増加し、これに伴い p65 サブユニットの S-ニトロシル化と AT1R 発現量の低下が観察された。圧負荷による AT1R 発現低下が P2Y 受容体阻害剤処置によって完全に抑制されたことから、個体レベルでも上記シグナル経路が働いている可能性が示された。一方、G_i 蛋白質の薬理的阻害剤として使用されている百日咳毒素が、Toll 様受容体 (TLR4) を介して AT1R 発現量を増加することも明らかにした。この過程には、低分子量 G 蛋白質 Rac の活性化による NADPH oxidase 依存的な ROS 生成とそれに続く NF- κ B の活性化が関与していた。さらに、ROS による NF- κ B の活性化は I κ B のリン酸化による分解に依存しており、p65 サブユニットのシステイン修飾の関与は認められなかった。これらの結果は、ROS/NO の生成系とセンサー分子との複合体 (シグナルソーム) 形成が、NF- κ B 活性機能調節における活性酸素の種特異性を制御していることを示唆している。

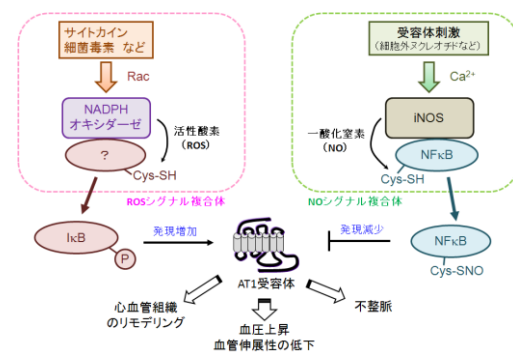


図 2 活性酸素/NO シグナル複合体形成による AT1 受容体発現調節

③NO 由来分子種による慢性心不全誘導と H₂S による抑制
心筋梗塞 4 週間後および圧負荷 6 週間後の肥

大心臓において、8-nitro-cGMP 量が顕著に増加していた。これら酸化ストレス原因物質の蓄積は、NaHS 投与により完全に抑制された。ラット新生児心筋細胞に 8-nitro-cGMP を刺激すると、癌遺伝子産物 H-Ras の活性化に依存して細胞老化が誘導された。8-nitro-cGMP は H-Ras の Cys184 残基を修飾 (S-グアニル化) すること、および H-Ras の Cys184 を Ser に置換することで、8-nitro-cGMP 刺激による細胞老化が有意に抑制された。さらに、NaHS 処置により 8-nitro-cGMP を介した H-Ras の活性化および細胞老化が完全に抑制され、心筋梗塞後の心臓リモデリング (線維化とアミロイドの蓄積) および心機能低下も有意に改善された。H₂S の酸解離定数 (pKa) は 6.7 と低く、pH7.4 の培養液中では H₂S の 80%近くが SH⁻として存在する。そのため、H₂S はガスではなく、求核性の高いイオン (HS⁻) として親電子物質を消去することにより、酸化ストレス障害を軽減しうる可能性が示された。

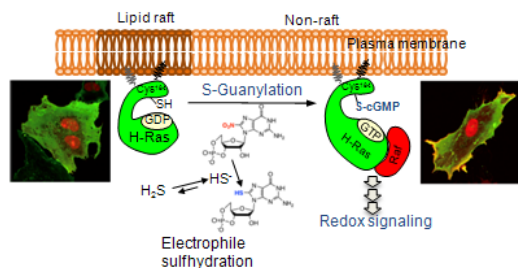


図3 8-nitro-cGMPによるH-Rasの活性化の分子機構(脂質ラフトからの解離)と硫化水素イオン(HS⁻)による直接的な抑制(求核置換反応)

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 20 件)

- ① Nakaya M, Tajima M, Kosako H, Nakaya T, Hashimoto A, Watari K, Nishihara H, Ohba M, Komiya S, Tani N, Nishida M, Taniguchi H, Sato Y, Matsumoto M, Tsuda M, Kuroda M, Inoue K, Kurose H. GRK6 deficiency in mice causes autoimmune disease due to impaired apoptotic cell clearance. *Nature Commun.* 2013, 4, 1532. 査読有
DOI: 10.1038/ncomms2540.
- ② Nishida M, Ishikawa T, Saiki S, Sunggip C, Aritomi S, Harada E, Kuwahara K, Hirano K, Mori Y, Kim-Mitsuyama S. Voltage-dependent N-type Ca²⁺ channels

in endothelial cells contribute to oxidative stress-related endothelial dysfunction induced by angiotensin II in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* (in press) 査読有

DOI:pii: S0006-291X(13)00456-7.

- ③ Nakaya M, Chikura S, Watari K, Mizuno N, Mochinaga K, Mangmool S, Koyanagi S, Ohdo S, Sato Y, Ide T, Nishida M, Kurose H. Induction of cardiac fibrosis by β -blocker in G protein-independent and GRK5/ β -arrestin2-dependent signaling pathways. *J. Biol. Chem.* 287(42), 35669-35677 (2012). 査読有
- ④ Kan-o M, Takeya R, Abe T, Kitajima N, Nishida M, Tominaga R, Kurose H and Sumimoto H. Mammalian formin Fhod3 plays an essential role in cardiogenesis by organizing myofibrillogenesis. *Biol. Open.* 1(9), 889-896 (2012). 査読有
- ⑤ Fujino T, Ide T, Yoshida M, Onitsuka K, Tanaka A, Hata Y, Nishida M, Takehara T, Kanemaru T, Kitajima N, Takazaki S, Kurose H, Kang D and Sunagawa K. Recombinant mitochondrial transcription factor A protein inhibits nuclear factor of activated T cells signaling and attenuates pathological hypertrophy of cardiac myocytes. *Mitochondrion.* 12: 449-458 (2012). 査読有
- ⑥ Nishida M, Sawa T, Kitajima N, Ono K, Inoue H, Ihara H, Motohashi H, Yamamoto M, Suematsu M, Kurose H, van der Vliet A, Freeman BA, Shibata T, Uchida K, Kumagai Y and Akaike T. Hydrogen sulfide anion regulates redox signaling via electrophile sulfhydration. *Nature Chem. Biol.* 8: 714-724 (2012). 査読有
- ⑦ Nishioka K, Nishida M, Ariyoshi M, Saiki S, Jian Z, Hirano M, Nakaya M, Sato Y, Kita S, Iwamoto T, Hirano K, Inoue R and Kurose H. Protein kinase A-mediated phosphorylation of TRPC6 channels underlies suppression of angiotensin II-induced vasoconstriction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31: 2278-2286 (2011). 査読有
- ⑧ Kitajima N, Watanabe K, Morimoto S, Sato Y, Kiyonaka S, Hoshijima M, Ikeda Y, Nakaya M, Ide T, Mori Y, Kurose H and Nishida M. TRPC3-mediated Ca²⁺ influx contributes to Rac1-mediated production of reactive oxygen species in MLP-deficient mouse hearts. *Biochem.*

- Biophys. Res. Commun. 409: 108-113 (2011). 査読有
- ⑨ Nishida M, Ogushi M, Suda R, Toyotaka M, Saiki S, Kitajima N, Nakaya M, Kim K-M, Ide T, Sato Y, Inoue K and Kurose H Heterologous down-regulation of angiotensin type1 receptors by purinergic P2Y2 receptor stimulation through S-nitrosylation of NF- κ B. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 108: 6662-6627 (2011). 査読有
- ⑩ Tomonari M, To H, Nishida M, Mishima T, Sasaki H, and Kurose H Mechanism of the cardioprotective effects of docetaxel pre-administration against adriamycin-induced cardiotoxicity. J. Pharmacol. Sci. 115: 336-345 (2011). 査読有
- ⑪ Sugihara M, Morita H, Matsuda M, Umabayashi H, Kajioka S, Ito S, Nishida M, Inoue R, Futatsuki T, Yamazaki J, Mori Y, Inoue R, Ito Y, Abe K and Hirata M Dual signaling pathways of arterial constriction by extracellular urine 5' -triphosphate in the rat. J. Pharmacol. Sci. 115: 293-308 (2011). 査読有
- ⑫ Kinoshita H, Kuwahara K, Nishida M, Jiang Z, Rong X, Kiyonaka S, Kuwabara Y, Kurose H, Inoue R, Mori Y, Li Y, Nakagawa Y, Usami S, Fujiwara M, Yamada Y, Minami T, Ueshima K and Nakao K Inhibition of TRPC6 channel activity contributes to the anti-hypertrophic effects of natriuretic peptides-guanylyl cyclase-A signaling in the heart. Circ. Res. 106, 1849-1860 (2010). 査読有
- ⑬ Nishida M, Suda R, Tanabe S, Onohara N, Nakaya M, Kanaho Y, Sumimoto H, Sato Y and Kurose H Pertussis toxin upregulates angiotensin type1 receptors through TLR4-mediated Rac activation. J. Biol. Chem. 285: 15268-15277 (2010). 査読有
- ⑭ Nishida M, Watanabe K, Sato Y, Nakaya M, Kitajima K, Ide T, Inoue R and Kurose H Phosphorylation of TRPC6 channels at Thr69 is required for anti-hypertrophic effects of phosphodiesterase 5 inhibition. J. Biol. Chem. 285: 13244-13253 (2010). 査読有
- ⑮ Numaga T, Nishida M, Kiyonaka S, Kato K, Katano M, Mori E, Kurosaki T, Inoue R, Hikida M, Putney JW Jr, and Mori Y Ca²⁺ influx and protein scaffolding via TRPC3 sustain PKC ϵ and ERK activation in B cells. J. Cell Sci. 123: 927-938 (2010). 査読有
- ⑯ Kiyonaka S, Kato K, Nishida M, Mio K, Numaga T, Sawaguchi Y, Yoshida T, Wakamori M, Mori E, Numata T, Ishii M, Takemoto H, Ojida A, Watanabe K, Uemura A, Kurose H, Morii T, Kobayashi T, Sato Y, Sato C, Hamachi I and Mori Y Selective and direct inhibition of TRPC3 channels underlies biological activities of a pyrazole compound. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 106: 5400-5405 (2009). 査読有
- ⑰ Yano T, Itoh Y, Kawamura E, Maeda A, Egashira N, Nishida M, Kurose H, Oishi R Amphotericin B-Induced Renal Tubular Cell Injury is Mediated by Na⁺ Influx through Ion-Permeable Pores and Subsequent Activation of MAP Kinases and Elevation of Intracellular Ca²⁺. Antimicrob. Agents Chemother. 53: 1420-1426 (2009). 査読有
- ⑱ Nishida M, Sato Y, Uemura A, Narita Y, Tozaki-Saitoh H, Nakaya M, Ide T, Suzuki K, Inoue K, Nagao T & Kurose H P2Y6 Receptor- $\alpha_{12/13}$ Signaling in Cardiomyocytes Triggers Pressure Overload-induced Cardiac Fibrosis. EMBO J. 27: 3104-3115 (2008). 査読有
- ⑲ Shibata T, Nakahara H, Kita N, Matsubara Y, Han C, Morimitsu Y, Iwamoto N, Kumagai Y, Nishida M, Kurose H, Aoki N, Ojika M, Uchida K A food-derived synergist of NGF signaling: Identification of protein tyrosine phosphatase 1B as a key regulator of NGF receptor-initiated signal transduction. J. Neurochem. 107: 1248-1260 (2008). 査読有
- ⑳ Kusano Y, Horie S, Shibata T, Satsu H, Shimizu M, Hitomi E, Nishida M, Kurose H, Itoh K, Kobayashi A, Yamamoto M, Uchida K Keap1 regulates the constitutive expression of GST A1 during differentiation of Caco-2 cells. Biochemistry 47: 6169-77 (2008). 査読有

[学会発表] (計 9 件)

- ① 西田基宏 Hydrogen sulfide suppresses H-Ras-mediated cardiac senescence after myocardial infarction via electrophile sulphydration. 第33回内藤コンファレンス Oxygen Biology, Hypoxia, Oxidative Stress and Diseases (June26-29, 2012, Sapporo). 優秀ポスター発表受賞
- ② 西田基宏 Sulphydration of Electrophiles Underlies Protection

- against Reactive Oxygen Species-mediated Cardiac Senescence by Hydrogen Sulfide. *New Aspects of Phospholipid Biology and Medicine 2011* (第10回 JBS バイオフロンティア国際シンポジウム 2011, Nov. 14-16th, Fukuoka). 招待講演
- ③ 西田基宏 Diacylglycerol-activated TRPC channels as a new therapeutic target of heart failure. The 9th International Symposium on 'Recent Trends in Pharmaceutical Sciences'. (2010, Feb 4th, Yeungnam University, Gyeongsan, Korea). 招待講演
- ④ 西田基宏 Role of diacylglycerol-activated TRPC channels in the development of heart failure. The 6th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists. (2009, Nov. 25th, Huis Ten Bosch, Nagasaki, Japan). 招待講演
- ⑤ Nishida M, Uemura A, Nakaya M & Kurose H. Purinergic P2Y6 Receptor in Cardiomyocytes Initiates Pressure Overload-induced Cardiac Fibrosis. 2009' International Symposium for Pharmaceutical Sciences. (2009, Nov 5th, Fukuoka). 招待講演
- ⑥ Nishida M. Down-regulation of angiotensin receptors by S-nitrosylation of NF- κ B. Society for Free Radical Research (SFRR) International. Free Radical School in Japan 2009 (Joetsu Kokusai Ski Resort, Sep 3rd, Nagano). 教育講演
- ⑦ Nishida M. TRPC channels as a new therapeutic target for heart failure. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009, July 29th, Kyoto). 招待講演
- ⑧ Nishida M, Sato Y, Uemura A, Tozaki-Saitoh H, Nakaya M, Inoue K & Kurose H. P2Y6 receptor- $G\alpha_{12/13}$ signaling triggers pressure overload-induced cardiac fibrosis. Fukuoka Purine 2009 (Joint with JSPS Core-to-Core Program A Satellite Symposium for IUPS2009) (July, Fukuoka) 招待講演
- ⑨ Nishida M. Extracellular nucleotides trigger pressure overload-induced cardiac fibrosis through P2Y6R- $G\alpha_{12/13}$ signaling pathways. KUSCR Japan/Korea Conference on Cellular Signaling 2008. (2008, Fukuoka) 招待

講演

〔図書〕 (計 2 件)

- ① Nishida M, Sunggip C, Kitajima N & Kurose H. Redox regulation of angiotensin receptor signaling in the heart. *Angiotensin: New Research*, NOVA Publishers (New York), Edited by Harada S and Moi I. 165-179 (2012).
- ② Nishida M, Ohba M, Nakaya M & Kurose H. Heterotrimeric G proteins in heart failure. *Heart Failure: Symptoms, Causes and Treatment Options*, NOVA Publishers (New York), Edited by Wright MS. 51-72 (2010).

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

研究室ホームページ:

<http://soyaku.phar.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西田基宏 (NISHIDA MOTOHIRO)

九州大学・薬学研究院・准教授

研究者番号: 90342641

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし