

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：32641

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03533

研究課題名(和文) 自走する蛋白質マイクロチューブの創製とウイルス・バクテリア捕集

研究課題名(英文) Synthesis and Virus/Bacteria Capturing of Self-Propelled Protein Microtubes

研究代表者

小松 晃之 (KOMATSU, TERUYUKI)

中央大学・理工学部・教授

研究者番号：30298187

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：内孔壁に酸素バブル噴射能を持った自走型蛋白質マイクロチューブを合成し、それが水中で大腸菌を効率よく捕集できるユニークなマイクロシリンダーとして機能することを明らかにした。さらに、選択的分子捕捉能を有するマイクロチューブ、インフルエンザウイルスを捕捉するナノチューブ、酵素活性を有するマイクロチューブリアクターの合成にも成功し、階層構造と機能の相関を解明した。自走するマイクロチューブは、英国化学会のニュース(Chemistry World)でも紹介され、注目を集めている。

研究成果の概要(英文)：We prepared self-propelled protein microtubes with oxygen bubble ejecting ability on the inner pore wall, and clarified that the swimming tubes function as a unique microcylinder capable of capturing Escherichia coli efficiently in aqueous medium. Furthermore, we successfully synthesized microtubes with selective molecular capture ability, nanotubes to trap influenza virus, microtube reactors with enzymatic activity, and elucidated the correlation between multilayered structure and function. Self-propelled microtubes have been highlighted in the Chemistry World (Royal Society of Chemistry) and are attracted considerable attention.

研究分野：化学

キーワード：ナノ・マイクロ機能材料 蛋白質 マイクロチューブ 交互積層 白金ナノ粒子 大腸菌 ウイルス

1. 研究開始当初の背景

近年、蛋白質を利用したバイオマテリアルの開発が目覚ましい。特に中空シリンダー構造の蛋白質ナノチューブやマイクロチューブは、内孔/管壁/外表面のすべてに機能を付与することができるため、その精密合成と応用に注目が集まっている。2003年、Carusoらは多孔性膜の細孔内に高分子電解質を積み重ね、最後にテンプレートを除去するいわゆる「鋳型内交互積層法」によりナノチューブが合成できることを報告した (*Adv. Mater.* **2003**, *15*, 1849)。それ以来、管壁成分として様々な物質が使用されるようになり、蛋白質などの生体高分子でもチューブが作れるようになった。しかし、例えば Martin らの手法 (*Nano Lett.* **2005**, *5*, 231) では、テンプレートを除去する際に (10%リン酸水溶液中)、多くのチューブが崩壊してしまい、機能材料として利用するためにはさらなる工夫が必要であった。2010年、我々はテンプレートである多孔性ポリカーボネート(PC)膜を *N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)で瞬間溶解する方法を見出し、蛋白質のみからなるナノチューブを収率 100%で単離することに成功した (*ACS Nano* **2010**, *4*, 564)。これを契機としてチューブの一次元内孔空間へ薬物、ナノビーズなどを選択的に取り込ませる研究を加速し、4年間で一群の“機能性蛋白質ナノチューブを確立した” (*Nanoscale* **2012**, *4*, 1910 など)。

一方、自走能を有するチューブとしては、ロールアップ法で作成された白金マイクロチューブが過酸化水素水溶液中で前進する報告例がある (*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13144)。しかし、水中で自走しながらバクテリアやウイルスを効率よく捕集する蛋白質マイクロチューブは、国内外を問わず前例がない。

2. 研究の目的

本研究は、我々がこれまでに蓄積してきた蛋白質ナノ・マイクロチューブに関する知見を大きく発展させ、“水中で自走する蛋白質マイクロチューブ”を合成するとともに、これまで未着手であった外表面を利用して、“動きながら病原体を捕集できるマイクロシリンダー”として完成することを目的とした。従来の発想を転換し、内孔に酸素バブル噴射能を持たせた“自走型蛋白質マイクロチューブ”を創製する。バイオチューブエンジン、バイオコンテナなど、新しい生体機能材料の創出につながるものと考えている。

3. 研究の方法

(1) 白金ナノ粒子を最内層に有する蛋白質マイクロチューブの合成と構造解析

多孔性 PC 膜 (孔径 1.2 μm) を鋳型とした交互積層法により、白金ナノ粒子 (PtNP) を最内層に有する蛋白質マイクロチューブを合成した。まず、ポリ-L-アルギニン (PLA) 水溶液を PC 膜に通過させ正電荷層を作成し、続いてヒト血清アルブミン (HSA) 水溶液を通過させ負電荷層を作成した。この操作を交互に計 8.5 回繰り返した後、PtNP (粒径 5 nm) 水分散液を通すことにより、最内層にのみ PtNP を吸着させた (合計 18 層構造)。得

られた PC 複合膜を DMF 溶液に浸漬することでテンプレートを溶解し、凍結真空乾燥により Layer-by-Layer 構造の (PLA/HSA)₈PLA/PtNP マイクロチューブを単離した。中空管の外径、内径、管壁厚、長さは走査電子顕微鏡 (FE-SEM) および透過電子顕微鏡 (TEM) 観察により測定した。

(2) 過酸化水素不均化反応による酸素バブル噴射と自走現象の動的解析

得られたマイクロチューブのリン酸緩衝水 (PB) 溶液 (pH 7.0、界面活性剤 (SDS または Triton X-100) を含む) をマイクロプレートに入れ、過酸化水素水を添加することでマイクロチューブを自走させた。自走現象はハイスピードカメラ (DITEC、HAS-220) を装着した倒立型光学顕微鏡 (OLYMPAS IX73) で観察した。

(3) 白金ナノ粒子と酸化鉄ナノ粒子を有する蛋白質マイクロチューブの合成と自走方向の制御

自走方向を制御できる蛋白質マイクロチューブとして、PtNP を最内層、酸化鉄ナノ粒子 (Fe₃O₄NP) を中間層に有するチューブ (PLA/HSA/Fe₃O₄NP(PLA/HSA)₅PLA/PtNP マイクロチューブ) を上述 (1) の方法に従い合成した。自走方向の制御にはネオジウム磁石を用いた。

(4) 自走するマイクロチューブのバクテリア捕集

PLA/HSA/Fe₃O₄NP(PLA/HSA)₅PLA/PtNP マイクロチューブの生理食塩水分散液と、過酸化水素及び Triton X-100 を含む緑色蛍光蛋白質 (GFP) 発現大腸菌 (*E. coli*, HST08 株) 懸濁液を混合し、マイクロチューブを自走させた。15 分後、磁石を近づけてマイクロチューブを除去し、チューブに吸着しなかった *E. coli* を回収した。リゾチーム溶液に再懸濁することで溶菌した後、凍結融解を 3 サイクル行い *E. coli* を完全に破砕し、遠心分離後の上清に含まれる GFP の蛍光スペクトル測定から *E. coli* の残存率を算出した。

(5) マイクロチューブの表面修飾と機能拡張

上記 (1) で得た (PLA/HSA)₈PLA/PtNP マイクロチューブをポリ-L-グルタミン酸 (PLG) 水溶液、アビジン (Avi) 水溶液に浸漬することで、外表面に Avi を有する Avi/PLG(PLA/HSA)₈PLA/PtNP マイクロチューブを合成した。このマイクロチューブを過酸化水素水溶液中で自走させ、蛍光色素ラベル化 biotin (FITC-biotin) を添加した。20 分後、遠心分離によりチューブを除去し、上清の蛍光スペクトル測定から FITC-biotin の残存率を算出した。

(6) グルコースオキシダーゼを有する蛋白質マイクロチューブリアクターの合成と酵素活性

階層成分としてグルコースオキシダーゼ (GOD) を導入した蛋白質マイクロチューブ ((PLA/HSA)₇PLA/GOD マイクロチューブ) を上述 (1) の方法に従い合成した。酵素活性はペルオキシダーゼ (POD) 法により評価した。o-ジアニジン (基質)、POD を含むマイクロチューブの PB 分散液 (pH 7.0) にグルコースを加え、最終生

成物に由来する460 nmの吸光度変化を経時的に測定した。過酸化水素産生初速度 (v_0) の Lineweaver-Burk プロットを作成し、Michaelis定数 (K_m)、触媒定数 (k_{cat}) を算出した。

(7) インフルエンザウイルスを捕捉できる蛋白質ナノチューブの合成

孔径800 nmの多孔性PC膜を鋳型として、最内層にフェチン (Fet) を導入した蛋白質ナノチューブ ((PLA/HSA)₈PLA/Fetナノチューブ) を上述(1)の方法に従い合成した。インフルエンザウイルスA型PR8株 (A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)、直径: 94.2±15 nm) の水分散液にナノチューブを添加し、室温で3時間静置した。遠心分離によりナノチューブを沈殿させた後、上清を採取し、ELISAにより残存ウイルス濃度を定量した。

4. 研究成果

(1) 白金ナノ粒子を最内層に有する蛋白質マイクロチューブの構造解析

SEM 観察から、(PLA/HSA)₈PLA/PtNP マイクロチューブが均一な中空シリンダー構造であることを明らかにした(図 1A,B)。マイクロチューブの外径(1.16±0.02 μm)は PC 膜の孔径と一致し、管壁厚(147±11 nm)はこれまで報告されている PLA 層、HSA 層の厚み、さらには PtNP の粒径から見積もった計算値とほぼ一致した。また、TEM 観察から、最内層のみに PtNP 層が形成されていることを確認した(図 1C,D)。

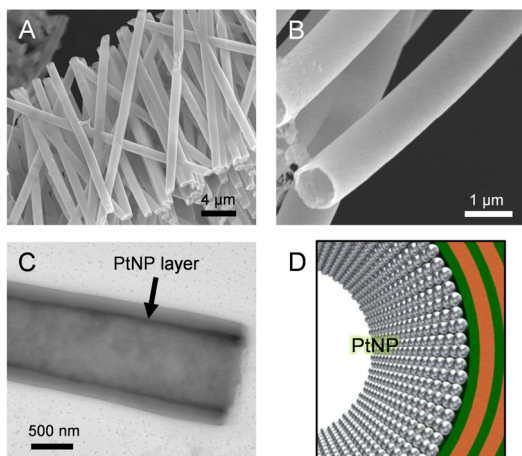


図 1. (PLA/HSA)₈PLA/PtNP マイクロチューブの構造。A,B: SEM 像、C: TEM 像、D: PtNP 層のイメージ図。

(2) 過酸化水素不均化反応による酸素バブル噴射と自走現象の動的解析

(PLA/HSA)₈PLA/PtNP マイクロチューブの PB 溶液 (pH 7.0) に過酸化水素水を添加すると、最内層の PtNP 粒子表面で過酸化水素の不均化反応 ($2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$) が起こり、内孔空間に酸素マイクロバブルが発生した。小さな気泡は末端開口部から噴射されるので、マイクロチューブは一方向に前進した(図 2)。界面活性剤 (SDS または Triton X-100) が表面張力を低下さ

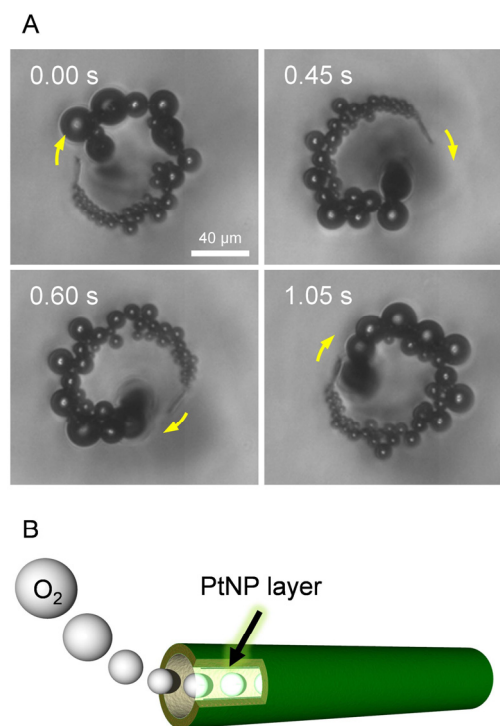


図 2. (PLA/HSA)₈PLA/PtNP マイクロチューブが酸素バブルを噴出しながら水中で自走する様子。A: 高速カメラで捉えた光学顕微鏡像、B: 自走するイメージ図。

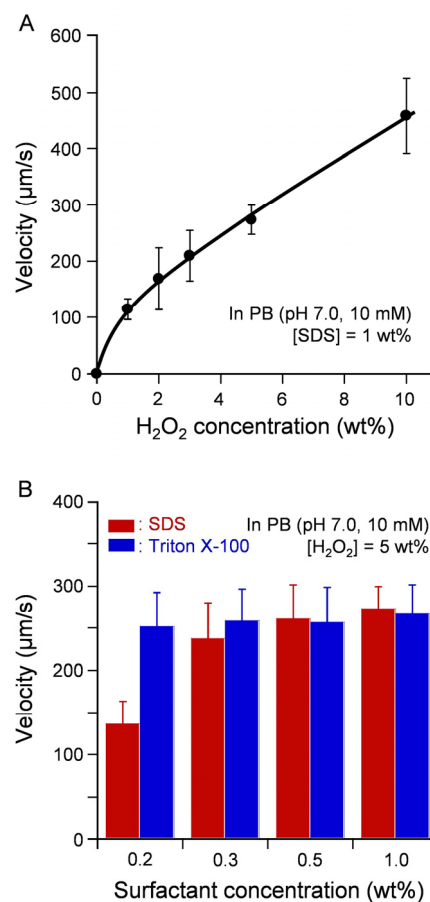


図 3. (PLA/HSA)₈PLA/PtNP マイクロチューブの自走速度 A: 過酸化水素濃度依存性、B: 界面活性剤濃度依存性。

せ、噴出する酸素がマイクロバブルになるためである。チューブの動きは、直進するもの他に回転するものも多く見られた。マイクロチューブの自走速度は過酸化水素濃度に依存し、5 wt%の時、 $273 \pm 26 \mu\text{m/s}$ に達した(図 3A)。また、自走速度は界面活性剤の濃度にも依存し、SDS の場合 0.3 wt%以上、Triton X-100 の場合 0.2 wt%以上で定速(約 $250 \mu\text{m/s}$)となった(図 3B)。これは、界面活性剤の臨界ミセル濃度以上で表面張力が一定になるためと考えられる。チューブの構造は安定で、自走している間に形態が崩れることはなかった。

(3) 白金ナノ粒子と酸化鉄ナノ粒子を有する蛋白質マイクロチューブの合成と自走方向の制御

最内層にPtNP、中間層に $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NP}$ を導入した PLA/HSA/ $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NP}$ (PLA/HSA)₅PLA/PtNPマイクロチューブを合成した(外径: $1.20 \pm 0.02 \mu\text{m}$ 、管壁厚: $124 \pm 15 \text{ nm}$ 、長さ:約 $23 \mu\text{m}$) (図4)。光学顕微鏡観察から、このマイクロチューブも過酸化水素水溶液中で酸素バブルを噴出しながら自走することがわかった。面白いことにネオジウム磁石を近づけると、円を描いて回転していたチューブは瞬時に方向を変え、磁石に引き寄せられながら直進した(図5)。管壁内に $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NP}$ 層を入れることにより、自走方向を磁力で自由にコントロールすることが可能となった。

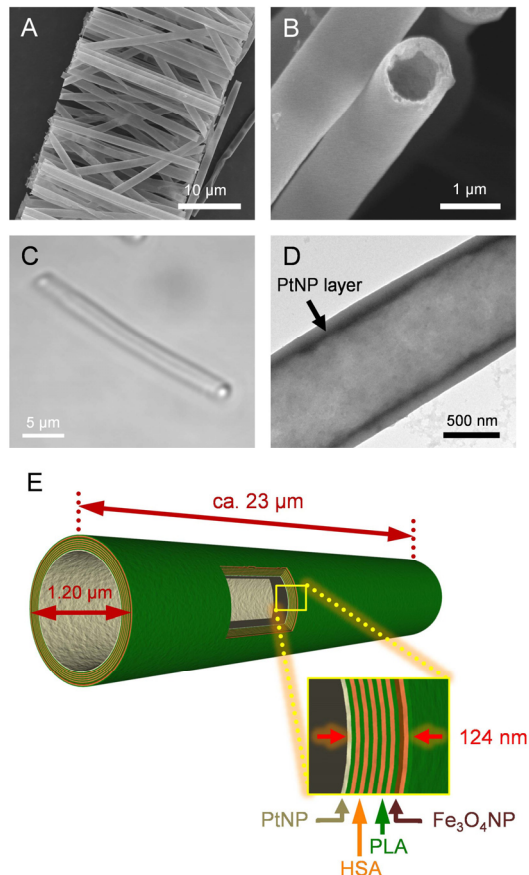


図 4. PLA/HSA/ $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NP}$ (PLA/HSA)₅PLA/PtNP マイクロチューブの構造。A,B: SEM 像、C: 光学顕微鏡像(水中)、D: TEM 像、E: 階層構造のイメージ図。

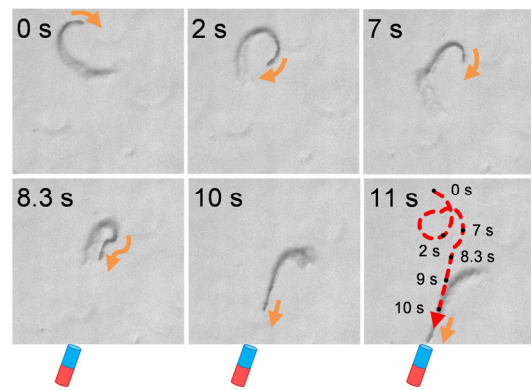


図 5. PLA/HSA/ $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NP}$ (PLA/HSA)₅PLA/PtNP マイクロチューブの自走方向を磁力により制御する様子(光学顕微鏡像)。

(4) 自走するマイクロチューブのバクテリア捕集

PLA/HSA/ $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NP}$ (PLA/HSA)₅PLA/PtNP マイクロチューブの外表面はPLA層でできているので、大腸菌が静電吸着すると予想される。このマイクロチューブ水分散液に蛍光蛋白質を発現する大腸菌(*E. coli*)を加え、チューブの外表面に*E. coli*が結合する様子を観測した。自走するマイクロチューブと混合した*E. coli*試料の蛍光強度は、チューブを入れていない試料に比べ著しく低下し、*E. coli*の残存率はわずか5%であった。一方、最内層をPtNPからポリ-L-グルタミン酸(PLG)に置換した自走しないマイクロチューブで同じ実験を行ったところ、*E. coli*の残存率は60%となった。自走するマイクロチューブの外表面にほぼ全ての*E. coli*が吸着したと考えられる。またCLSM観察(λ_{ex} :488 nm)から、自走後のマイクロチューブの外表面にGFP発現*E. coli*が結合している様子が確認された。自走型マイクロチューブが大腸菌を効率よく捕集できることを定量的に明らかにした(図6)。

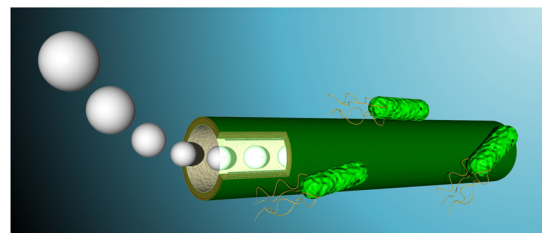


図 6. 自走する PLA/HSA/ $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{NP}$ (PLA/HSA)₅PLA/PtNP マイクロチューブが大腸菌を捕捉するイメージ図。

(5) マイクロチューブの表面修飾と機能拡張

標的とした物質のみを選択的に捕捉することができれば、自走するマイクロチューブの応用範囲はさらに広がると考えられる。そこで、マイクロチューブの外表面にアビジンを正電吸着させ、ビオチン化合物の選択的捕捉を試みた。Avi/PLG(PLA/HSA)₈PLA/PtNPマイクロチューブ水分散液にFITC-biotinを入れ、遠心分離後の

上清の蛍光スペクトルを測定すると、FITC-biotinの蛍光強度(λ_{em} : 516 nm)は14%まで低下した。強固なアビジン-ビオチン結合を利用すれば、マイクロチューブ外表面に様々な物質捕捉能を持たせることができると期待される。

(6) グルコースオキシダーゼを有する蛋白質マイクロチューブリアクターの合成と酵素活性

SEM観察により、(PLA/HSA)₇PLA/GODマイクロチューブが均一な中空シリンダー構造であることを明らかにした(外径: 1.17±0.05 μm 、管壁厚: 137±11 nm、長さ: 約23 μm)。マイクロチューブの酵素パラメーターはGOD溶液とほぼ一致し、チューブの内孔壁に配置したGODが、溶液中のGODと等しい酵素活性を持つことがわかった。一方、管壁内にGOD層を配置した(PLA/HSA)₃PLA/GOD(PLA/HSA)₄や(PLA/GOD)₇PLA/HSAマイクロチューブを用いた場合は k_{cat} が減少し、酵素活性の指標である k_{cat}/K_m は約50%に低下した(非競合阻害)。管壁内での基質の拡散が遅いこと、GOD層が2つのPLA層に挟まれているため立体的にふさがれた活性部位が存在することが原因と考えられる。

(7) インフルエンザウイルスを捕捉できる蛋白質ナノチューブの合成

A型、B型インフルエンザウイルスは、ウイルス膜上にスパイク蛋白質としてヘマグルチニン(HA)を持ち、それが宿主細胞表面にある糖蛋白質のシアロ糖鎖末端シアロ酸(N-アセチルノイラミン酸、Neu5Ac)に吸着する。フェチイン(Fet)は哺乳動物胎児血清に見出されるシアロ酸含有糖蛋白質(シアロ糖蛋白質)である。最内層にFetを導入した(PLA/HSA)₅PLA/Fetナノチューブ(外径: 811±13 nm、内孔径: 約400 nm(水中)、長さ: 約15 μm)には、A型インフルエンザウイルスが結合すると期待される。インフルエンザウイルス(PR8)/ナノチューブ比を1:2で混合し

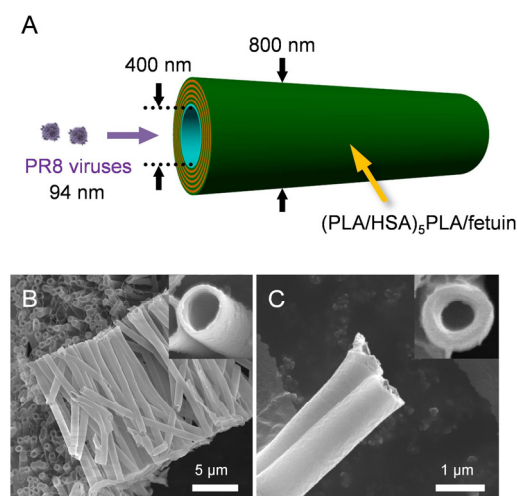


図7. (PLA/HSA)₅PLA/Fet ナノチューブの構造。A: ウイルスが取り込まれるイメージ図。B: SEM像(凍結乾燥後の試料)、C: SEM像(水中で膨潤させた後、再度凍結乾燥した試料)。

た場合、遠心分離後の上清のウイルス残存率は50%に減少した。ナノチューブ濃度が増加すると残存率はさらに低下し、1:100では0%(検出限界以下)となった。全てのウイルスがナノチューブに捕捉されたものと考えられる。

3年間で得られた成果を取りまとめ、「自走する蛋白質マイクロチューブの合成と機能利用に関する基礎化学」を確立できた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

- ① “Self-Propelled Soft Protein Microtubes with a Pt Nanoparticle Interior Surface”, S. Kobayakawa, Y. Nakai, M. Akiyama, T. Komatsu, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5044–5050. (Cover Image, Highlighted by Chemistry World) DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201605055>



- ② “Glycoprotein Nanotube Traps Influenza Virus”, S. Yuge, M. Akiyama, M. Ishii, H. Namkoong, K. Yagi, Y. Nakai, R. Adachi, T. Komatsu, *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 95–98. (Editor's Choice, Open Access Article) DOI: <https://doi.org/10.1246/cl.160805>
- ③ “Nanotube Reactor with a Lipase Wall Interior for Enzymatic Ring-Opening Oligomerization of Lactone”, Y. Amano, T. Komatsu, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1646–1648. DOI: <https://doi.org/10.1246/cl.150789>

[学会発表](計25件)

- ① 菅井夏穂、中井葉子、森田能次、小松晃之、自走するカタラーゼマイクロチューブの合成とその速度制御、日本化学会第98春季年会、船橋、2018年3月21日
- ② 榎本由人、森田能次、小松晃之、リポソームを内包した金ナノ粒子ナノチューブの合成と薬物放出、日本化学会第98春季年会、船橋、2018年3月21日
- ③ 満田達也、安達 諒、森田能次、小松晃之、ビスターピリジン金属錯体で連結したヒト血清アルブミンナノワイヤーおよびナノチューブの合成、第7回 CSJ 化学フェスタ 2017、東京、2017年10月19日(ポスター賞受賞)
- ④ T. Komatsu, “Protein-Based Smart Nano-and Micro-tubes”, IUPAC 13th International Conference on Novel Materials and their Synthesis (NMS-XIII), Nanjing (China), 2017年10月16日(招待講演)

- ⑤ 榎本由人、森田能次、小松晃之、リポソームを内孔表面に固定した金ナノ粒子ナノチューブの合成、第 66 回高分子討論会、松山、2017 年 9 月 22 日
- ⑥ 満田達也、安達 諒、森田能次、小松晃之、金属配位結合で連結したヒト血清アルブミンナノワイヤーおよびナノチューブの合成、第 66 回高分子討論会、松山、2017 年 9 月 22 日 (ポスター賞受賞)
- ⑦ 安達 諒、満田達也、森田能次、小松晃之、ビスターピリジン金属錯体で連結したアルブミンナノワイヤーの合成、錯体化学会第 67 回討論会、札幌、2017 年 9 月 16 日
- ⑧ T. Komatsu, “Protein Nano- and Micro-tubes as Functional Biomaterials”, 14th International Conference on Polymers for Advanced Technologies (PAT-2017), Manchester (UK) 2017 年 9 月 13 日
- ⑨ Y. Nakai, Y. Morita, T. Komatsu, “Self-Propelled Protein Microtubes with an Interior Surface Composed of Pt Nanoparticles”, 14th International Conference on Polymers for Advanced Technologies (PAT-2017), Manchester (UK) 2017 年 9 月 12 日
- ⑩ Y. Nakai, M. Akiyama, Y. Morita, T. Komatsu, “Self-Propelled Protein Microtube and its *E. coli* Capturing Ability”, IUPAC 17th International Symposium on Macromolecular Complexes (MMC-17), Tokyo (Japan) 2017 年 8 月 29 日 (ポスター賞受賞)
- ⑪ 中井葉子、秋山元英、小松晃之、自走方向を制御できる蛋白質マイクロチューブの合成と大腸菌捕捉、第6回 CSJ 化学フェスタ 2016、東京、2016 年 11 月 16 日 (ポスター賞受賞)
- ⑫ 安達 諒、秋山元英、小松晃之、グルコースオキシダーゼマイクロチューブの酵素活性、第 10 回バイオ関連化学シンポジウム、金沢、2016 年 9 月 8 日
- ⑬ 秋山元英、山田知佳、小松晃之、鋳型内交互積層法による DNA ナノチューブの合成とその応用、第 10 回バイオ関連化学シンポジウム、金沢、2016 年 9 月 7 日
- ⑭ 中井葉子、小早川聡志、秋山元英、小松晃之、自走する蛋白質マイクロチューブの大腸菌捕捉能、第 65 回高分子学会年次大会、神戸、2016 年 05 月 26 日
- ⑮ 安達 諒、秋山元英、小松晃之、グルコースオキシダーゼを階層成分として有する蛋白質マイクロチューブの合成、日本化学会第 96 春季年会、京都、2016 年 3 月 25 日
- ⑯ 中井葉子、小早川聡史、秋山元英、小松晃之、自走する蛋白質マイクロチューブの合成とその大腸菌捕捉能、日本化学会第 96 春季年会、京都、2016 年 3 月 25 日
- ⑰ S. Kobayakawa, T. Komatsu, “Synthesis of Self-Propelled Protein Microtubes”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015), Hawaii (USA) 2015 年 12 月 18 日
- ⑱ T. Komatsu, “Protein Nano- and Micro-tubes

as Smart Biomaterials”, IMS Asian International Symposium “Supramolecular Dynamics at the Interface of Chemistry and Biology”, Okazaki, 2015 年 6 月 13 日 (招待講演)

[その他]

(1) ホームページ

中央大学理工学部応用化学科・生命分子化学研究室(小松研究室)のホームページに研究成果を公開し、世界に向けて広く発信している。

・日本語版 URL : <http://c-faculty.chuo-u.ac.jp/~komatsu/index.html>

~komatsu/index.html

・英語版 URL : <http://c-faculty.chuo-u.ac.jp/~komatsu/en/index.html>

~komatsu/en/index.html

(2) 研究紹介・記事・受賞

- ① Yahoo! JAPAN ニュース(2017 年 3 月 24 日)で研究成果が紹介された。“インフルエンザウイルスが喉スプレーで防げるようになる日、研究進む微小チューブ”
- ② 小松晃之(研究代表者)が平成 28 年度中央大学学術研究奨励賞を受賞(2017 年 3 月 14 日)
- ③ *Chemistry World* (Royal Society of Chemistry) (2017 年 2 月 17 日)で研究成果が紹介された。“Micro-macaroni mops up bacteria”
- ④ 日本経済新聞(2017 年 2 月 15 日)で研究成果が紹介された。“中央大・慶大、微小なチューブでインフルウイルス吸収”
- ⑤ 小松晃之(研究代表者)が IUPAC 12th International Conference on Novel Materials and their Synthesis (NMS-XII), Changsha (China) において Distinguished Award 2016 for Novel Materials and their Synthesis (IUPAC&NMS)を受賞(2016 年 10 月 20 日)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小松 晃之(KOMATSU, Teruyuki)

中央大学・理工学部・教授

研究者番号: 30298187

(2) 研究分担者

秋山 元英(AKIYAMA, Motofusa)

中央大学・理工学部・助教

研究者番号: 90467697

(H27, 28)

森田 能次(MORITA, Yoshitsugu)

中央大学・理工学部・助教

研究者番号: 40795308

(H29)

(3) 連携研究者

石井 誠(ISHII, Makoto)

慶応義塾大学・医学部・講師

研究者番号: 30317333