

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01319

研究課題名(和文)人工多機能性バイオ高分子を用いた抗HIVペプチドの開発研究

研究課題名(英文)Development of anti HIV peptide applying multifunctional polypeptide

研究代表者

中島 秀喜(Nakashima, Hideki)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：20192669

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：高活性なペプチド性抗HIV薬を人工エラスチンにより注射ゲル化して、抗HIVペプチドの生体内安定性向上による半減期延長を実現する薬物送達システムを開発した。ゲルに貯留する抗HIVペプチドには人工エラスチンゲルとの相性が存在し、分子サイズ・疎水性・ゲル架橋点数がこれを規定していることが実験的に明らかとなった。当該研究で見出された抗HIVペプチド注射ゲル製剤は、ペプチド性医薬品全般が抱える問題を解決する薬物送達手法として今後の展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：We have developed a sustained-release anti-HIV peptide formulation, consisting of an injectable material capable of in situ self-gelation followed by spontaneous degradation, employing recombinant elastin like polypeptides. The hydrogel systems showed different anti-HIV peptide release patterns, and hydrophobic character of hydrogel is critical for high resistance to fracture and proteolytic degradation of the hydrogel. Thus, the hydrogel system may hold the promise of tailor-made long-lasting depot systems for a variety of peptide drugs.

研究分野：微生物学

キーワード：抗HIV 抗HIVペプチド 薬物送達 ポリペプチド 高分子型プロドラッグ 人工エラスチン 注射ゲル
製剤 創剤

1. 研究開始当初の背景

我々は長年にわたり新規抗 HIV 活性物質の開発研究に携わり、アメリカ産カプトガニの血液細胞にみられる抗微生物ペプチドであるタキプレシンやポリフェムシンに注目し、これらをリード物質とした合成ペプチド：T22 やその類似体である T134、T140、FC131 など多数の抗 HIV ペプチドの活性評価と作用機序の解明、耐性変異に関する研究を行ってきた (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 42; 3251-3253, 2003; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 36; 1249-1255, 1992; *J. Virol.*, 73; 1719-1723, 1999)。T22 および類似ペプチドは HIV 感染のセカンドレセプターとして働く CXCR4 のアンタゴニストであり、*in vitro* の感染系では非常に強い抗 HIV 活性がみられることを発見した。しかしながら、ペプチド性薬物は経口投与では消化管吸収が悪く、一方で静脈投与では代謝が速く体外に排泄され易く、また大量調達が困難といった問題点を抱えている。非天然アミノ酸を導入した 2 次構造安定化による短鎖化や、環状化・D 型アミノ酸や立体制約アミノ酸・疑似ペプチド結合の導入による酵素耐性の獲得を狙った有機化学的手法を駆使してその打開が試みられているものの、未だこの大きな障壁を乗り越える一般的方法論が見出されるには至っていない。

HIV 感染症の治療薬として我が国では毎年のように新規抗 HIV 薬が上市され、HIV 感染症治療法の選択肢は増えている。しかしながら、化学療法における全ての薬剤に耐性ウイルス株の出現が避けられず、変異により耐性を獲得したウイルスに対して新たな新薬開発が常に求められ続けている。膜融合阻害薬の Enfuvirtide (T20) が唯一、臨床の場で使用できるペプチド性の抗 HIV 薬として米国で承認されており、他の抗レトロウイルス薬と併用して使用されている。世界規模で活発に研究開発が行われている抗 HIV 薬であるが、非常に高活性であるという点で有望な抗 HIV ペプチドには薬物送達に大きな解決すべき問題が残されている。レセプターに到達するまでの薬物送達の問題は抗 HIV ペプチドに限らず、ペプチド性医薬品全般が抱える問題であり、これがペプチド創薬の最大の難点となり自在な開発の障害になってきた。

2. 研究の目的

近年、タンパク質性医薬の生体内安定性の乏しさを改善したポリエチレングリコールなどの高分子を結合させる高分子バイオコンジュゲーション手法が注目されている。この方法は分子量増大による腎排泄速度を遅らせるだけでなく、修飾高分子が薬物の分子表面を覆うため、タンパク質性医薬の非特異的な凝集を抑制でき、かつプロテアーゼからの分解が立体的に阻害され、結果として生体内半減期が延長される。本研究では、抗 HIV

ペプチド創薬が抱える薬物送達の問題解決戦略として、遺伝子工学技術を用いた人工バイオ高分子にその打開の糸口を求めた。すなわち、我々がこれまでに開発してきた高活性な抗 HIV ペプチドを生体吸収性の注射投与型人工エラスチンゲルに適用し、抗 HIV ペプチド送達手法の基礎研究展開により、現状をもう一步押し上げて治療薬として臨床研究への橋渡しとなる基盤情報を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

生体吸収性の人工エラスチン担体により抗 HIV ペプチドゲルを調製し、ゲルからの放出プロファイルおよび放出されたペプチドの抗 HIV 活性に関する基礎研究を下記のように実施した。

(1) ゲルからの抗 HIV ペプチドの放出および抗 HIV 活性プロファイルの *in vitro* 検討

大腸菌発現系を用いて人工エラスチンポリペプチドを大量生産し、抗 HIV ペプチドの徐放化薬物担体として精製した。分子量約 60kDa のモノマーユニットからなる人工エラスチンゲル 2 種について、分子量の異なる 3 種のペプチド薬 (A, B, C) について抗 HIV ペプチド含有デポを調製し、薬物リリースを定量的に解析した。

(2) ゲル担体の自然崩壊速度および酵素消化耐性の検討

薬物保持・徐放能に差が生じることが見出された抗 HIV ペプチド徐放化担体である 2 種の人工エラスチンの物性を調べた。特に、ハイドロゲルの自然崩壊速度および酵素消化耐性に焦点を当て、ハイドロゲルを形成しない人工エラスチンポリペプチドを対照に置き、これらにどのような差異があるかを精査した。

(3) 抗 HIV ペプチド放出制御に寄与するゲル担体の最適化検討

疎水性度、鎖長、架橋点数が異なる人工エラスチンを分子設計・調製して、ゲル担体からのリリースを経時的に解析した。この解析により、抗 HIV ペプチドに適した人工エラスチン担体の設計が可能であるかを検討した。

(4) ゲルからの抗 HIV ペプチドの放出および抗 HIV 活性プロファイルの *in vivo* 検討

上述の一連の検討でより長期間ペプチドを貯留でき、酵素消化耐性を示した人工エラスチン 1 種を用い抗 HIV ペプチド薬 Enfuvirtide 含有ゲルをラット皮下に注射投与して、血中薬物濃度の推移をモニターした。また、抗 HIV ゲル剤投与後、経時的に採血して調製したラット血清に関して、ヒト T-リンパ球由来 MT-4 細胞に HIV を感染させ、細胞増殖/生存アッセイにより抗 HIV 活性を評価した。

(5) 抗 HIV ポリペプチドおよび機能モジュールをコードする人工遺伝子ライブラリーの構築および鎖状化

近年、各種の HIV 構成タンパク質の X 線結晶構造解析から、タンパク質-タンパク質相互作用に関わるインターフェース領域の部分配列を抽出して合理的に分子設計したペプチドやランダムペプチドライブラリーからのスクリーニングにより、HIV 構成タンパク質と相互作用するペプチドの報告が相次いでなされた。これらのうち幾つかには抗 HIV 標準療法：ART で生じた薬剤耐性ウイルス株にも有効であるとして、細胞膜透過性モジュールで修飾されたペプチドの抗 HIV 活性に注目が集まっている。これらの膨大な情報を吟味・選別して、本研究課題に適するペプチドを精査した。また、機能モジュールの組成を様々に変化させた多機能化抗 HIV ポリペプチド遺伝子を調製した。

4. 研究成果

(1) ゲルからの抗 HIV ペプチドの放出および抗 HIV 活性プロファイルの *in vitro* 検討

薬物の徐放パターンは人工エラスチンの体積相転移前後で大きく異なった。低温では Cys 残基の導入率が大きい、すなわち分子間架橋が起こりやすい人工エラスチンゲルほど、ハイドロゲルからの薬物リリースが遅くなる傾向を認めた。一方、体温付近の高温では初期バーストの後にゆっくり 1 次放出が起こるもの、その後はリリースが全く起こらないものなど、抗 HIV ペプチド薬の組成・分子量によって多様な薬物放出プロファイルを示した。ハイドロゲルの組成や架橋度との関係性のさらなる解析が待たれる。

より疎水性度の高い人工エラスチンに、抗 HIV 活性を保持したペプチド薬 A およびペプチド薬 B の貯留が可能であった。ペプチド薬 C については初期バーストが大きく、今回調製した人工エラスチンゲルによるデポ剤化には不向きであった。

(2) ゲル担体の自然崩壊速度および酵素消化耐性の検討

試験管内で各種の人工エラスチンゲルを調製して、ゲルの自然崩壊を経時的に調べたところ、疎水性の人工エラスチンが形成するハイドロゲルの崩壊速度がより遅くなる傾向があることがわかった。また、ゲル形成後、エラストナーゼまたはコラゲナーゼ溶液を添加して酵素消化速度を調べたところ、ゲルを形成すること自体により酵素消化耐性を獲得できること、疎水性ゲルの方が酵素消化耐性に優れていることが明らかとなった。

(3) 抗 HIV ペプチド放出制御に寄与するゲル担体の最適化検討

抗 HIV ペプチドゲルからのペプチドのリリースの程度を逆相クロマトグラフィーにより定量し、リリースされた薬物の抗 HIV 活性を細胞増殖試験により調べたところ、抗 HIV ペプチドの分子サイズとゲルの架橋点を規定するシステイン残基数とに相関関係が認められた。分子内よりも優位に分子間ジスルフィド結合形成を形成させ、結果として

ゲル網目数の制御によりゲル内に貯留する薬物サイズの最適化が図れること、さらにはゲル強度をチューニングできること、の 2 点に関して新たな発見があった。

(4) ゲルからの抗 HIV ペプチドの放出および抗 HIV 活性プロファイルの *in vivo* 検討

ペプチド薬 Enfuvirtide に関してラットに皮下投与し、ペプチド単独および人工エラスチンゲルによるゲル製剤投与の場合とを比較しながら、Enfuvirtide の血中濃度を RP-HPLC でモニターするとともに、血清の抗 HIV 活性を細胞増殖/生存アッセイにて測定した。その結果、抗 HIV 活性を保持したペプチドの貯留が可能であり、単独皮下投与と比較して、ゲル製剤には最高血中濃度に達する時間の延長が認められることがわかった。これらの結果は、当該事業計画で目指していた「送達する薬物に適した人工エラスチンの分子設計」を実現できる可能性を大きく広げるものである。各種の抗 HIV ペプチドの活性阻害メカニズムおよび感染段階に応じて必要とされる薬物用量を考慮したゲル剤設計の探究意義が実験的に裏付けられたことは、創剤上の観点できわめて重要である。

(5) 抗 HIV ポリペプチドおよび機能モジュールをコードする人工遺伝子ライブラリーの構築および鎖状化

当該研究期間内に、新たにクローニングした新規抗 HIV ペプチド候補配列および *in vivo* 送達用モジュール、細胞/核内移行配列モジュール等、総計八百種を超える人工遺伝子ライブラリーを構築した。ライブラリーから合理的に配列設計した多機能性抗 HIV ポリペプチドの中で、既にモノマーの活性を超えるものが多数見つかってきている。この結果は今後の新たな展開が見込まれる重要な知見として位置付けることができる。

また一方で、従来とは異なる抗癌作用機序をもつ KSP 阻害剤の *in vitro/in vivo* 解析、抗 HIV 活性をもつ新規合成高分子および天然化合物の探索、ペプチド性キナーゼ阻害薬の探索も併行して実施した。本研究課題において特性解析を実施した人工エラスチンゲルに、これら薬物を適用した創剤化研究へと繋げていく予定である。

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 17 件)

1. Asai, D., Kanamoto, T., Takenaga, M., and Nakashima, H.; *In situ* depot formation of anti-HIV fusion-inhibitor peptide in recombinant protein polymer hydrogel.

Acta Biomater., 64; 116-125, 2017. (査読有)

DOI: 10.1016/j.actbio.2017.10.024

2. Asai, D., Nakashima, H., and Kang,

- J-H.; Role of amino acid residues surrounding the phosphorylation site in peptide substrates of G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2). *Biomed. Adv., Editors' Picks* (in July 2017); 22, 2017. (依頼原稿、 査読無)
Open access (ISSN: 2573-0355)
3. Suzuki, R., Sakagami, H., Amano, S., Fukuchi, K., Sunaga, K., Kanamoto, T., Terakubo, S., Nakashima, H., Shirataki, Y., Tomomura, M., Masuda, Y., Yokose, S., Tomomura, A., Watanabe, H., Okawara, M., and Matahira, Y.; Evaluation of biological activity of mastic extracts based on chemotherapeutic indices. *In Vivo*, 31; 591-598, 2017. (査読有)
DOI: 10.21873/invivo.11099
Open access (ISSN: 2573-0355)
 4. Sakagami, H., Uesawa, Y., Masuda, Y., Tomomura, M., Yokose, S., Miyashiro, T., Murai, J., Takao, K., Kanamoto, T., Terakubo, S., Kagaya, H., Nakashima, H., Sugita, Y.; Quantitative structure-cytotoxicity relationship of newly synthesized piperic acid esters. *Anticancer Res.*, 37, 6161-6168, 2017. (査読有)
DOI: 10.21873/anticancer.12065
 5. 坂上宏, 天野滋, 増田宜子, 横瀬敏志, 友村美根子, 友村明人, 鈴木龍一郎, 須永克佳, 白瀧義明, 福地邦彦, 金本大成, 寺久保繁美, 中島秀喜, 渡邊博文, 大川原正喜, 又平芳春.; マスティック抽出画分の薬理作用. *New Food Industry*, 59, 67-76, 2017. (査読無)
 6. Asai, D., Murata, M., Toita, R., Kawano, T., Nakashima, H., and Kang, J-H.; Role of amino acid residues surrounding the phosphorylation site in peptide substrates of G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2). *Amino Acids*, 48, 2875-2880, 2016. (査読有)
DOI: 10.1007/s00726-016-2345-6
 7. Muschin, T., Budragchaa, D., Kanamoto, T., Nakashima, H., Ichiya, K., Yamamoto, N., Shuqin, H., and Yoshida, T.; Chemically sulfated natural galactomannans with specific antiviral and anticoagulant activities. *Int. J. Biol. Macromol.*, 89, 415-420, 2016. (査読有)
DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.05.005
 8. Tuvaanjav, S., Shuqin, H., Komata, M., Ma, C., Kanamoto, T., Nakashima, H., and Yoshida, T.; Isolation and antiviral activity of water-soluble Cynomorium songaricum Rupr. polysaccharides. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 18, 159-171, 2016. (査読有)
DOI: 10.1080/10286020.2015.1082547
 9. Sakagami, H., Fukuchi, K., Kanamoto, T., Terakubo, S., Nakashima, H., Natori, T., Suguro-Kitajima, M., Oizumi, H., Yasui, T., and Oizumi, T.; Synergism of Alkaline Extract of the Leaves of *Sasa senanensis* Rehder and Antiviral Agents. *In vivo*, 30, 421-426, 2016. (査読有)
 10. Fukuchi, K., Okudaira, N., Adach, K., Odai-Ide, R., Watanabe, S., Ohno, H., Yamamoto, M., Kanamoto, T., Terakubo, S., Nakashima, H., Uesawa, Y., Kagaya, H., and Sakagami, H.; Antiviral and Antitumor Activity of Licorice Root Extracts. *In vivo*, 30, 777-785, 2016. (査読有)
 11. Tuvaanjav, S., Shuqin, H., Komata, M., Ma, C., Kanamoto, T., Nakashima, H., and Yoshida, T.; Isolation and antiviral activity of water-soluble Cynomorium songaricum Rupr. polysaccharides. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 18; 159-171, 2016. (査読有)
DOI: 10.1080/10286020.2015.1082547
 12. Takemura H., Ohno, H., Miura, I., Takagi, T., Ohyanagi, T., Kunishima, H., Okawara, A., Miyazaki, Y., and Nakashima, H.; The first reported case of central venous catheter-related fungemia caused by *Cryptococcus liquefaciens*. *J. Infect. Chemother.*, 21; 392-394, 2015. (査読有)
DOI: 10.1016/j.jiac.2014.11.007
 13. Takenaga, M., Yamamoto, Y., Takeuchi T., Ohta, Y., Tokura, Y., Hamaguchi, A., Asai, D., Nakashima, H., Oishi, S., and Fujii, N.; Potential new chemotherapy strategy for human ovarian carcinoma with a novel KSP inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 463; 222-228, 2015. (査読有)
DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.05.029
 14. Kanehashi, S., Masuda, R., Yokoyama, K., Kanamoto, T., Nakashima, H., and Miyakoshi, T.; Development of a cashew nut shell liquid (CNSL)-based polymer for antibacterial activity. *J. Appl. Polym. Sci.*, 132; pii: 42725, 2015. (査読有)
DOI: 10.1002/app.42725
Open access (ISSN: 1097-4628)
 15. Uesawa, Y., Sakagami, H., Ishihara, M., Kagaya, H., Kanamoto, T., Terakubo, S., Nakashima, H., Yahagi, H., Takao, K., and Sugita, Y.; Quantitative Structure-Cytotoxicity Relationship of

- 3-Styryl-2H-chromenes.
Anticancer Res., 35; 5299-5307, 2015.
(査読有)
16. Budragchaa, D., Bai, S., Kanamoto, T., Nakashima, H., Han, S., Saito, T., and Yoshida, T.; Synthetic galactomannans with potent anti-HIV activity.
Carbohydr. Polym., 130; 233-242, 2015.
(査読有)
DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.04.047
17. Sakagami, H., Uesawa, Y., Ishihara, M., Kagaya, H., Kanamoto, T., Terakubo, S., Nakashima, H., Takao, K., and Sugita, Y.; Quantitative Structure-Cytotoxicity Relationship of Oleoylamides.
Anticancer Res., 35; 5341-5351, 2015.
(査読有)
- [学会発表](計 14 件)
1. 竹村弘, 岡村二如, 寺久保繁美, 嶋田甚五郎, 中島秀喜; ヒト肺胞上皮細胞 A549 の培養上清によるカルバペネム薬の不活化について, 第 83 回神奈川県感染症医学会, 横浜市中区 (2018.3.10)
2. 坂上宏, 鈴木龍一郎, 天野滋, 須永克佳, 金本大成, 福地邦彦, 寺久保繁美, 白瀧義明, 増田宜子, 横瀬敏志, 友村美根子, 友村明人, 中島秀喜, 渡邊博文, 大川原正喜, 又平芳春; マスティック画分の生物活性の化学療法係数に基づいた再評価, 第 136 回日本薬理学会関東部会, 東京都文京区 (2017.7.8)
3. 浅井大輔, 金本大成, Ashutosh Chilkoti, 武永美津子, 中島秀喜; 注射型抗 HIV ペプチドデポ製剤の開発, 第 33 回日本 DDS 学会学術集会, 京都市左京区 (2017.7.6,7)
4. 浅井大輔, 福田靖, 諸熊一則, 山口優子, Ashutosh Chilkoti, 柴山恵吾, 中島秀喜; 人工エラスチンポリペプチド: 破傷風トキソイドデポ製剤への最適化, 第 32 回日本 DDS 学会学術集会, 静岡県静岡市 (2017.7.6,7)
5. Takemura, H., Terakubo, S., Okamura, N., Shimada, J., and Nakashima, H.; The reduction of L-cystine to L-cysteine by A549 cells causes carbapenems inactivation, *ASM Microbe 2017*, New Orleans, LA, USA (2017.6.1-5)
6. 竹村弘, 寺久保繁美, 嶋田甚五郎, 中島秀喜; ヒト細胞培養上清の CPs 不活化効果の検討 - 第 3 報 -, 第 65 回日本感染症学会東日本地方会・第 63 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会, 新潟県新潟市 (2016.10.26-28)
7. Takemura, H., Terakubo, S., Okamura, N., Shimada, J., and Nakashima, H.; Carbapenem-inactivating Effects of L-cysteine Derived from A549 Cells, *ASM Microbe 2016*, Boston, MA, USA (2016.6.16-20)
8. 武永美津子, 竹内智起, 山本有貴, 都倉享恵, 新美純, 濱口明美, 太田有紀, 浅井大輔, 大石真也, 中島秀喜, 藤井信孝; 新規合成 KSP 阻害剤のヒト卵巣がんに対する抗腫瘍効果, 日本薬学会第 136 年会, 横浜市西区 (2016.3.26-29)
9. 福田靖, 浅井大輔, 山口優子, 諸熊一則, Ashutosh Chilkoti, 中島秀喜, 柴山恵吾; 破傷風トキソイドを用いた人工エラスチン蛋白のアジュバントとしての可能性, 第 19 回日本ワクチン学会学術集会, 愛知県犬山市 (2015.11.14,15)
10. 浅井大輔, 金本大成, 寺久保繁美, Ashutosh Chilkoti, 武永美津子, 中島秀喜; インジェクタブル人工エラスチンゲルによる抗 HIV ペプチドのデポ製剤化, 第 37 回日本バイオマテリアル学会大会, 京都市南区 (2015.11.9,10)
11. 竹村弘, 寺久保繁美, 嶋田甚五郎, 中島秀喜; ヒト細胞培養上清の CPs 不活化効果の検討 - 第 2 報 -, 第 64 回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 北海道札幌市 (2015.7.21-23)
12. 植沢芳広, 加賀谷肇, 石原真理子, 坂上宏, 金本大成, 寺久保繁美, 中島秀喜, 矢作秀明, 高尾浩一, 杉田義昭; 3-Styryl-2H-chromenes の定量的構造-細胞傷害性相関解析, 第 132 回日本薬理学会関東部会, 千葉県浦安市 (2015.7.4)
13. 石原真理子, 植沢芳広, 加賀谷肇, 坂上宏, 金本大成, 寺久保繁美, 中島秀喜, 高尾浩一, 杉田義昭; Oleoylamides 誘導体の定量的構造-細胞傷害性相関解析, 第 132 回日本薬理学会関東部会, 千葉県浦安市 (2015.7.4)
14. 浅井大輔, 福田靖, 諸熊一則, Ashutosh Chilkoti, 柴山恵吾, 中島秀喜; インジェクタブル人工エラスチンによる抗原デポ剤: 破傷風トキソイドの徐放効果の解析, 第 31 回日本 DDS 学会学術集会, 東京都新宿区 (2015.7.2,3)
- [図書](計 3 件)
1. 浅井大輔, 中島秀喜; 抗 HIV ペプチドのデポ製剤化, ペプチド医薬品のスクリーニング・安定化・製剤化技術 (株)技術情報協会; 2017 年発行)
ISBN : 978-4-86104-687-2 C3047
2. Sakagami, H., Sheng, H., Yasui, T., Fukuchi, K., Oizumi, T., Ohno, H., Yamamoto, M., Fukuda, T., Kotohda, K., Yoshida, H., Kanamoto, T., Terakubo, S., and Nakashima, H.; Therapeutic potential of solubilized nanolignin against oral diseases, *Nanostructures for Oral Medicine* (Elsevier; 2017 年発行)
ISBN : 978-0-323-47720-8
3. Sakagami, H., Kato, T., Fukuchi, K., Kanamoto, T., Terakubo, S., and

Nakashima, H., Ohno, H., and Yamamoto, M.; Applicability of licorice extracts for treatment of oral diseases, evaluated by simplified in vitro assay systems with oral cells, Biological Activities and Action Mechanisms of Licorice Ingredients (IntechOpen; 2017 年発行)
DOI: 10.5772/67435

〔産業財産権〕

・該当なし

〔その他〕

ホームページ等

教室ホームページ

(抗微生物薬の送達手法開発)

<http://www.marianna-u.ac.jp/microbiology/office/003334.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中島 秀喜 (NAKASHIMA, Hideki)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 20192669

(2)研究分担者

武永 美津子 (TAKENAGA, Mitsuko)

聖マリアンナ医科大学・医学研究科・特任

教授

研究者番号 : 10236490

浅井 大輔 (ASAI, Daisuke)

聖マリアンナ医科大学・医学部・講師

研究者番号 : 10423485

(3)連携研究者

藤井 信孝 (FUJII, Nobutaka)

京都大学・薬学部・名誉教授

研究者番号 : 60109014

(4)研究協力者 なし