

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09318

研究課題名(和文) TTRの断片化を活用したFAP病態解明へのブレイクスルーと新規疾患モデル構築

研究課題名(英文) Novel experimental model of TTR amyloidosis using TTR fragments

研究代表者

植田 光晴 (Ueda, Mitsuharu)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60452885

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)：TTR C末端側を使用し、培養細胞上でハイスループットにTTRアミロイドの沈着量を評価可能なCell-based assay法を確立した。培養細胞上で形成したTTR C末端側由来のアミロイドは細胞死、アポトーシスを誘導した。Off-patent医薬品約1200種類を用いてアミロイド抑制作用のある化合物のスクリーニングを行った。複数の化合物でTTRアミロイド形成の抑制効果が確認できた。今後は、これらの化合物がどのようにアミロイド形成を抑制するのか詳細に検討する予定である。

研究成果の概要(英文)：We developed a novel experimental model of TTR amyloidosis using TTR fragments, which easily form amyloid fibrils in vitro. Those TTR fragments induced apoptosis in cultured cells. We also performed drug screening using this experimental model and found several candidates of TTR amyloid inhibitors.

研究分野：アミロイドーシス

キーワード：家族性アミロイドポリニューロパチー トランスサイレチン

1. 研究開始当初の背景

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は、トランスサイレチン (TTR) 遺伝子変異による難治性の遺伝性アミロイドーシスであり、末梢神経障害を中心とした各種の臓器障害を呈する。本症に対する肝移植療法 (変異 TTR の産生抑制) が有効であるが、若年発症で発症早期のみ有効であり、移植のドナー不足などで、肝移植の適応外となる症例が多い。近年、臨床応用されたタファミデイス (TTR 四量体の安定化剤) の効果も限定的であり、進行した症例には効果が乏しいと考えられている。TTR の遺伝子発現抑制を目的とした siRNA やアンチセンスオリゴの臨床試験が開始されたが、すでに形成されたアミロイドを除去する作用は期待しにくい。すでに沈着したアミロイドも除去可能な根治的な治療戦略が必要である。

本症は地域・家系間で発症年齢や浸透率が大きく異なる。沈着したアミロイドを特殊な抗体を用いて解析すると N 末端側が欠如した断片化 TTR が検出され本症の発症年齢等と関連することが明らかとなり (Ihse et al. J Pathol, 2008, Oshima et al. JNNP, 2014)、断片化 TTR と病態の関連性が注目されてきた。

我々は *in vitro* で TTR の断片化が神経型トリプシンにより生じることや、断片化には TTR の変性が必要であることなどを見出した。TTR 全長 (野生型と変異型) は大部分がアミロイドではない凝集物を形成したのに対し、TTR C 末端側は生理的な溶媒である PBS 中でも極めて高いアミロイド形成能を持つことが判明した。TTR N 末端側は極めて安定で凝集やアミロイドを形成しなかった。TTR は生体内で四量体を形成するが、TTR C 末端側は四量体構造の内部に位置し、単量体同士が結合し二量体を形成する際に重要な部位である。

TTR C 末端側がどのようにアミロイド形成に関与しているのか詳細に解析することで、新たな病態モデルの構築や治療薬スクリーニング法の開発につながる可能性がある。

2. 研究の目的

アミロイド形成性の高い TTR C 末端側を用いて *in vitro* と *in vivo* 双方で新規病態モデルを作成し、従来解析が困難であった TTR 重合過程の解明を行う。また新たな治療戦略の構築および治療薬スクリーニングに向けた研究基盤を確立する。

3. 研究の方法

各種のリコンビナント TTR (TTR 全長 (野生型、変異型)、断片化 TTR (N 末端側、C 末端側)) を作成し、アミロイド原性の TTR C 末端側を用いた試験管内アミロイド線維形成モデルを構築した。アミロイド原性の高い TTR C 末端側を PBS 中でインキュベーションした後に、チオフラビン T で定量的に解析した。また、培養細胞に TTR C 末端側を添加し、

細胞表面への沈着や細胞毒性を評価した。

TTR C 末端側で形成させたアミロイドを培養細胞に添加後に、細胞死やアポトーシスに関連する各種分子の変化をプロテインアレイで解析した。また、培養細胞の発現応答を RNA-seq やショットガンプロテオミクスで網羅的に解析した。

ハイスループットなアミロイド形成評価モデルを構築するために、half-area 96 well プレートを用いて、培養細胞上でアミロイドを形成させるモデルを構築した。アミロイド沈着量を 1-Fluoro-2,5-bis (3-carboxy-4-hydroxystyryl)benzene (FSB) で染色し、IN Cell analyzer で定量評価した。また培養細胞の表面に沈着した TTR C 末端側を定量評価するために、抗 TTR C 末端側抗体を用いた Cell-based ELISA 法を構築した。本ハイスループットスクリーニング法が確立後に、低分子化合物ライブラリー等を用いた抗アミロイド薬のスクリーニング法に着手した。

また、各種の TTR (TTR 全長 (野生型、変異型)、断片化 TTR (N 末端側、C 末端側)) を発現させたトランスジェニック (TG) 線虫を作成し、TTR 凝集物、運動能、寿命に与える影響を解析した。

さらにヒト TTR C 末端側を遺伝子導入した TG マウスを作成した。

4. 研究成果

TTR C 末端側を使用し、培養細胞上でハイスループットに TTR アミロイドの沈着量を評価可能な Cell-based assay 法 (アミロイド沈着量を評価可能な cell-based FSB 法と、TTR 沈着量を評価可能な cell-based ELISA 法) を確立した。

培養細胞上で形成した TTR C 末端側由来のアミロイドは細胞死、アポトーシスを誘導した。チューブ内であらかじめアミロイド線維化させた TTR と比較して、可溶性の TTR を培養細胞の培地に加えた場合は、アミロイド沈着は微細であったが、細胞毒性やアポトーシスの誘導は高かった。

Off-patent 医薬品約 1200 種類を用いてアミロイド抑制作用のある化合物のスクリーニングを行った。複数の化合物で TTR アミロイド形成の抑制効果が確認できた。今後は、これらの化合物がどのようにアミロイド形成を抑制するのか詳細に検討する予定である。

ヒト TTR 全長や C 末端側を GFP ラベルし体壁筋細胞に発現させた TG 線虫モデルを作成した。特に TTR C 末端側を発現させた線虫で、体壁に GFP 陽性の TTR 凝集物 (ドット状の沈着) を認めた。TTR 全長や N 末端側を発現させた TG 線虫では TTR 凝集物は目立たなかった。また、TTR C 末端側を発現させた TG 線虫は、運動能が低下し、寿命が短かった。

これらの結果から、TTR C 末端側はアミロイド形成性が高く、*in vivo* でも凝集し易く、運動の低下や寿命の短縮に影響していると考えられる。

また TTR C 末端側を発現させた TG マウスを作成した。各臓器での TTR C 末端側の発現量に加えて、各組織での TTR C 末端側の沈着や表現型などを今後解析する予定である。

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 32 件)

1. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan W, Yang C, Ueda M, Kristen A, Tournev I, Schmidt H, Coelho T, Berk J, Lin K, Vita G, Attarian S, Plante-Bordeneuve V, Mezei M, Campistol J, Buades J, Brannagan T, Kim B, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins P, Solomon S, Polydefkis M, Dyck P, Gandhi P, Goyal S, Chen J, Strahs A, Nochur S, Sweetser M, Garg P, Vaishnav A, Gollob J, Suhr O. Patisiran, a RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*, 2018 (in press)
2. Ikeda T, Masuda T, Ueda M, Yamashita T, Misumi Y, Ando Y. Unwanted road to anemia in transthyretin familial amyloid polyneuropathy may continue irrespective of tafamidis treatment. *Ann Clin Biochem*, 2018 (in press)
3. Sekijima, Y, Yazaki M, Ueda M, Koike H, Yamada M, Ando Y. First Nationwide Survey on Wild-type ATTR Amyloidosis in Japan. *Amyloid*, 2018;25:8-10.
4. Shimazaki C, Hata H, Iida S, Ueda M, Katoh N, Sekishima Y, Ikeda S, Yazaki M, Fukushima W, Ando Y. Nationwide Survey of 741 Patients with Systemic Amyloid Light-chain Amyloidosis in Japan. *Intern Med*. 2018;57:181-187.
5. Okada M, Misumi Y, Ueda M, Yamashita T, Masuda T, Tasaki M, Ando Y. A novel transthyretin variant V28S (p.V48S) with a double-nucleotide substitution in the same codon. *Amyloid*, 2017;24:231-232.
6. Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Masuda T, Nomura T, Tasaki M, Takamatsu K, Sasada K, Obayashi K, Matsui H, Ando Y. Genetic and clinical characteristics of hereditary transthyretin amyloidosis in endemic and non-endemic areas: experience from a single-referral center in Japan. *J Neurol*, 2018;265:134-140.
7. Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, Hirakawa K, Marume K, Yamamoto M, Ueda M, Yamashita T, Ishibashi-Ueda H, Yasuda S, Ogawa H, Ando Y, Anzai T, Tsujita K. Diagnostic utility of cardiac troponin T level in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*, 2018;5:27-35.
8. Nishi S, Hoshino J, Yamamoto S, Fuji H, Goto S, Ubara Y, Motomiya Y, Morita H, Takaichi K, Yamagata K, Shigematsu T, Ueda M, Ando Y. A multicenter cross sectional study for dialysis related amyloidosis in Japan. *Nephrology*, 2018 (in press)
9. Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ishii T, Ando Y. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis*, 2018;13:6.
10. Inoue Y, Ueda M, Tasaki M, Takeshima A, Nagatoshi A, Masuda T, Misumi Y, Kosaka T, Nomura T, Mizukami M, Matsumoto S, Yamashita T, Takahashi H, Kakita A, Ando Y. Sushi repeat-containing protein 1: a novel disease-associated molecule in cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*, 2017;134:605-617.
11. Suenaga G, Ikeda T, Masuda T, Motokawa H, Yamashita T, Takamatsu K, Misumi Y, Ueda M, Matsui H, Senju S, Ando Y. Inflammatory state exists in familial amyloid polyneuropathy that may be triggered by mutated transthyretin. *Sci Rep*, 2017;7:1579.
12. Oda S, Utsunomiya D, Nakaura T, Morita K, Komi M, Yuki H, Kidoh M, Hirata K, Funama Y, Yamamuro M, Ogawa H, Ueda M, Yamashita T, Ando Y, Yamashita Y. Cardiovascular magnetic resonance myocardial T1 mapping to detect and quantify cardiac involvement in familial amyloid polyneuropathy. *Eur Radiol*, 2017;27:4631-4638.
13. Masuda T, Ueda M, Suenaga G, Misumi Y, Tasaki M, Izaki A, Yanagisawa Y, Inoue Y, Motokawa H, Matsumoto S, Mizukami M, Arimura A, Deguchi T, Nishio Y, Yamashita T, Inomata Y, Obayashi K, Ando Y. Early skin denervation in hereditary and iatrogenic transthyretin amyloid neuropathy. *Neurology*, 2017;88:2192-2197.
14. Misumi Y, Ueda M, Yamashita T, Masuda T, Kinoshita Y, Tasaki M, Nagase T, Ando Y. Novel screening for transthyretin amyloidosis by using fat ultrasonography. *Ann Neurol*, 2017;81:604-608.
15. Oda S, Utsunomiya D, Nakaura T, Yuki H, Kidoh M, Morita K, Takashio D, Yamamuro M, Izumiya Y, Hirakawa K, Ishida T, Tsujita K, Ueda M, Yamashita T, Ando Y, Hata H, Yamashita Y. Identification and assessment of cardiac amyloidosis by myocardial strain analysis of cardiac magnetic resonance imaging. *Circ J*, 2017;81:1014-1021.
16. Huang G, Ueda M, Tasaki M, Yamashita T, Misumi Y, Masuda T, Suenaga G, Inoue Y, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M,

- Tsuda Y, Nomura T, Obayashi K, Ando Y. Clinicopathological and biochemical findings of thyroid amyloid in hereditary transthyretin amyloidosis with and without liver transplantation. *Amyloid*, 2017;24:24-29.
17. Hosoi A, Su Y, Torikai M, Jono H, Ishikawa D, Soejima K, Higuchi H, Guo J, Ueda M, Suenaga G, Motokawa H, Ikeda T, Senju S, Nakashima T, Ando Y. Novel antibody for the treatment of transthyretin amyloidosis. *J Biol Chem*, 2016;291:25096-25105.
 18. Yamashita T, Ueda M, Saga N, Nanto K, Tasaki M, Masuda T, Misumi Y, Oda S, Fujimoto A, Amanoto T, Takamatsu K, Yamashita S, Obayashi K, Matsui H, Ando Y. Hereditary amyloidosis with cardiomyopathy caused by the novel variant transthyretin A36D. *Amyloid*. 2016;23:207-208.
 19. Kikukawa Y, Hata H, Ueda M, Yamashita T, Nasu S, Ide K, Ueno S, Ando Y, Mitsuya H, Okuno Y. Successful treatment of amyloid light-chain amyloidosis in a Charcot-Marie-Tooth disease patient with lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone. *Intern Med*, 2016;55:2707-2712.
 20. Suenaga G, Ikeda T, Komohara Y, Takamatsu K, Kakuma T, Tasaki T, Misumi Y, Ueda M, Ito T, Senju S, Ando Y. Involvement of macrophages in the pathogenesis of familial amyloid polyneuropathy and efficacy of human iPS cell-derived macrophages in its treatment. *PLoS One*, 2016;11:e0163944.
 21. Jono H, Su Y, Obayashi K, Tanaka Y, Ishiguro A, Nishimura H, Shinriki S, Ueda M, Ikeda K, Yamagata K, Ichihara K, Ando Y; Scientific Committee for the Asia-Pacific Federation of Clinical Biochemistry. Sources of variation of transthyretin in healthy subjects in East and Southeast Asia: Clinical and experimental evidence for the effect of alcohol on transthyretin metabolism. *Clin Chim Acta*, 2016;458:5-11.
 22. Asakura, K, Yanai S, Nakamura S, Kawasaki, K, Eizuka M, Ishida K, Sugai T, Ueda M, Yamashita T, Ando Y, Matsumoto T. Endoscopic findings of the small-bowel lesions in familial amyloid polyneuropathy: a case report. *Medicine*, 2016;95:e2896.
 23. Misumi Y, Narita Y, Oshima T, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Obayashi K, Isono K, Inomata Y, Ando Y. Recipient aging accelerates acquired transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transpl*, 2016;22:656-664.
 24. Tasaki M, Ueda M, Obayashi K, Motokawa H, Kinoshita Y, Suenaga G, Yanagisawa A, Toyoshima R, Misumi Y, Masuda T, Yamashita T, Ando Y. Rapid detection of wild-type and mutated transthyretins. *Ann Clin Biochem*, 2016;53:508-510.
 25. Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Morita H, Machii K, Ohta M, Takata A, Ikeda S. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *J Neurol Sci*, 2016;362:266-271.
 26. Okumura K, Yamashita T, Masuda T, Misumi Y, Ueda A, Ueda M, Obayashi K, Jono H, Yamashita S, Inomata Y, Ando Y. Long-term outcome of patients with hereditary transthyretin V30M amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid*, 2016;23:39-45.
 27. Suzuki T, Kusumoto S, Yamashita T, Masuda A, Kinoshita S, Yoshida T, Takami-Mori F, Takino H, Ito A, Ri M, Ishida T, Komatsu H, Ueda M, Ando Y, Inagaki H, Iida S. Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective analysis. *Ann Hematol*, 2016;95:279-285.
 28. Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, Nakamura E, Tasaki M, Suenaga G, Motokawa H, Toyoshima R, Kinoshita Y, Misumi Y, Yamashita T, Sakaguchi M, Westermark P, Mizuta H, Ando Y. Knee osteoarthritis associated with different kinds of amyloid deposits and the impact of aging on type of amyloid. *Amyloid*, 2016;23:26-32.
 29. Inoue Y, Nakajima M, Uetani H, Hirai T, Ueda M, Kitajima M, Utsunomiya D, Watanabe M, Hashimoto M, Ikeda M, Yamashita Y, Ando Y. Diagnostic significance of cortical superficial siderosis for Alzheimer's disease in patients with cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016;37:223-227.
 30. Uchida Y, Takada K, Tsugu Y, Ueda M, Yamashita T, Ando Y, Kobayashi S, Koike H, Watanabe T, Matsumoto T, Toyoda T, Yamada G, Matsukawa N. Two brothers homozygous for the TTR V30M both presenting with a phenotype dominated by central nervous complications. *Amyloid*, 2015;22:261-262.
 31. Yokoyama T, Ueda M, Ando Y, Mizuguchi M. Discovery of γ -Mangostin as an Amyloidogenesis Inhibitor. *Sci Rep*, 2015;5:13570.
 32. Kitagawa K, Misumi Y, Ueda M, Hayashi Y,

Tasaki M, Obayashi K, Yamashita T, Jono H, Arima H, Ando Y. Inhibition of insulin amyloid fibril formation by cyclodextrins. *Amyloid*, 2015;22:181-186.
(すべて査読あり)

〔学会発表〕(計15件)

1. Ueda M, Masuda T, Ando Y. TTR-FAP case presentations and local situations. *Pfizer, Asia-Pacific Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP) Advisory Board Meeting*. May 7, 2016, Taipei, Taiwan.
2. Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Tasaki M, Suenaga G, Matsumoto S, Mizukami M, Masuda T, Yamashita T, Kluve-Beckerman B, Liepnieks JJ, Benson MD, Ando Y. Role of C-terminal portion of transthyretin on amyloid formation. *The XVth International Symposium on Amyloidosis*. July 3-7, 2016, Uppsala, Sweden.
3. Ueda M, Masuda T, Ando Y. Early skin denervation in transthyretin amyloid neuropathy. Driving change: Novel research into early screening and diagnosis of hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *PNS 2017 annual meeting*. July 8-12, 2017, Sitges, Spain.
4. Ueda M, Misumi Y, Masuda T, Tsuda Y, Inoue Y, Tasaki M, Yamashita T, Ando Y. Amyloid formation and toxicity of fragmented transthyretin. *XXIII World Congress of Neurology*. September 16-21, 2017, Kyoto, Japan.
5. Ueda M, Tasaki M, Inoue Y, Ando Y. Novel findings of amyloidosis: Analyses by mass spectrometry. Clinical Mass Spectrometry Meeting Anatomical and Chemical Pathology. *The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine*. November 15-18, 2017, Kyoto, Japan.
6. Ueda M, Masuda T, Misumi Y, Tasaki M, Inoue Y, Yamashita T, Ando Y. Novel diagnostic and treatment strategies in amyloidosis. *Medical and Nursing Symposium between Shandong University and Kumamoto University*. December 15, 2017, Shandong, China.
7. Ueda M. Early diagnosis and therapies for hereditary transthyretin amyloidosis. *XVI International Symposium on Amyloidosis*. March 26-29, 2018, Kumamoto, Japan.
8. Ueda M, Masuda T, Misumi Y, Yamashita T, Ando Y. Redefining the patient and treatment paradigm. Pfizer Satellite Symposium. *XVI International Symposium on Amyloidosis*. March 26-29, 2018, Kumamoto, Japan.
9. 植田光晴, 井上泰輝, 山下太郎, 安東由

喜雄: アミロイドアンギオパチーの病態と治療の展望. シンポジウム「アミロイドーシスと腎: 診断と治療の進歩」第59回日本腎臓学会学術集会, July 17-19, 2016, 横浜

10. 植田光晴, 安東由喜雄: TTR アミロイドーシスの治療法開発. シンポジウム「アミロイドゲネシスを標的とした治療法開発」, 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, Aug 19, 2016, 東京
11. 植田光晴, 安東由喜雄: トランスサイレチンアミロイドーシス診断のポイントと治療最前線. ランチョンセミナー, 第20回日本心不全学会学術集会, Oct 8, 2016, 札幌
12. 植田光晴, 安東由喜雄: TTR アミロイドーシス実験モデルを用いた病態解析及び治療法の開発. シンポジウム「アミロイドーシス研究入門: 線維形成実験からマウスモデルまで」, 第5回日本アミロイドーシス研究会学術集会, Aug 19, 2017, 京都
13. 植田光晴, 水口峰之, 三隅洋平, 増田曜章, 津田幸元, 田崎雅義, 松本紗也加, 水上真由美, 未永元輝, 井上泰輝, 木下祐美子, 野村隼也, 山下太郎, 大林光念, 安東由喜雄: C末端側トランスサイレチンのアミロイド形成における生化学的解析. 第56回日本臨床化学会 年次学術集会, Dec 2-4, 2016, 熊本
14. 植田光晴, 水口峰之, 三隅洋平, 増田曜章, 津田幸元, 田崎雅義, 松本紗也加, 水上真由美, 未永元輝, 井上泰輝, 木下祐美子, 野村隼也, 山下太郎, 大林光念, 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーにおけるアミロイド形成過程の解析. 第69回日本自律神経学会総会, Nov 10-11, 2016, 熊本
15. 植田光晴, 三隅洋平, 増田曜章, 水口峰之, 井上泰輝, 津田幸元, 野村隼也, 松本紗也加, 水上真由美, 金縄京佑, 中村真琴, 山下太郎, 安東由喜雄: トランスサイレチンフラグメントのアミロイド形成および細胞毒性の解析. 第28回日本末梢神経学会学術集会, Aug 25-26, 2017, 名古屋

〔図書〕(計1件)

1. 植田光晴, 山下太郎, 安東由喜雄. アミロイドーシスの診断. 安東由喜雄, 植田光晴 編集「最新 アミロイドーシスのすべて—診療ガイドライン 2017 と Q&A」医歯薬出版株式会社(東京)2017, pp17-23.

〔産業財産権〕

- 出願状況(計0件)
- 取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

熊本大学医学部附属病院 神経内科

<http://kumadai-neurology.com/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

植田 光晴 (UEDA, Mitsuharu)

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60452885

(2)研究分担者

水口 峰之 (MIZUGUCHI, Mineyuki)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・

教授

研究者番号：30332662

山中 邦俊 (YAMANAKA, Kunitoshi)

熊本大学・発生医学研究所・准教授

研究者番号：90212290

(3)連携研究者

三隅 洋平 (MISUMI, Yohei)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80625781

山下 太郎 (YAMASHITA, Taro)

熊本大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：90381003

小椋 光 (OGURA, Teru)

熊本大学・発生医学研究所・教授

研究者番号：00158825

安東 由喜雄 (ANDO, Yukio)

熊本大学・生命科学部・教授

研究者番号：20253742

(4)研究協力者

()