

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14937

研究課題名(和文) 補酵素の蛍光検出を利用したメチル基転移酵素の活性評価法の確立と阻害剤探索

研究課題名(英文) Development of chemical biological tools to monitor and control pathologically important methyltransferase activities

研究代表者

小松 徹 (Komatsu, Toru)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教

研究者番号：40599172

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、メチル基の広範な活性を高感度に評価可能な新たな実験系の構築と、これを用いた阻害剤スクリーニングの実施により、メチル基転移酵素の活性を「見る」「操る」ことを可能とする分子ツール群の開発を目指した研究を実施した。2年間の研究期間で、SAMの高感度定量法の開発、これを用いたメチル基転移酵素阻害剤スクリーニング系の構築、大規模スクリーニングによる、新規癌関連メチル基転移酵素阻害剤のリードの取得、更には、これらの成果の特許出願、論文発表、という、一連の研究を完遂することができ、本研究の目的を達成した。

研究成果の概要(英文)：Methyl transfer reactions play important roles in many biological phenomena, and the methylation cofactor S-adenosyl-L-methionine (SAM) serves as the important currency to govern those reactions inside cells. We have developed a fluorescent probe-based system to detect this important cofactor by fluorescence activation upon coupled reaction with protein L-isoaspartyl methyltransferase (PIMT). By carefully optimizing the molecular structures, the system was established as highly sensitive off-on or ratiometric type responsive platform that can quantify the cofactor as low as 20 nM within 10 min with mix-and-read platform. The system was applied (1) to detect the changes of cellular methylation potential at altered cellular conditions, and (2) to monitor general lysine methyltransferase reactions for inhibitor screening.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：ケミカルバイオロジー 創薬化学 酵素

1. 研究開始当初の背景

生体内には 100 種類を超えるメチル基転移酵素(メチルトランスフェラーゼ)が発現していると言われていたが、その酵素活性を高感度に検出する汎用的な実験系はこれまでに十分に開発されていない。

申請者は、様々な生体内の代謝活性を蛍光特性の変化によって高感度に可視化する有機小分子蛍光プローブの開発をおこなってきた。これは、酵素の機能の理解、病態診断、阻害剤スクリーニングなどにおける有用な研究ツールとして汎用されてきている。しかしながら、生体内に 5,000 種類を超えて存在する酵素活性のうちで、「基質アナログ」としての蛍光プローブの設計法が確立されている酵素群には限りがあり、特に、蛍光プローブを用いて活性検出をおこなう実験系の構築が困難な酵素群の代表例として、上記のメチルトランスフェラーゼが挙げられる。

メチル基の転移は、化学的には最も小さい官能基の転移反応であると言えるが、生物にとって種々のメチル化反応は、細胞の状態を大きく変化させる非常に重要なものである。特に近年では、エピジェネティクスの研究分野において、ヒストンのリジン残基のメチル化/脱メチル化反応が、アセチル化/脱アセチル化反応と共働して遺伝子の転写を制御することが広く知られ、また、グリシンメチルトランスフェラーゼの活性が細胞の癌化と関連するという興味深い事実も明らかにされるなど、メチル化反応が生体内で重要な役割を持っていることが種々の研究によって確かめられている。このため、本研究において、各種メチル化反応が細胞の機能をどのように制御しているかを明らかにする分子ツールを開発し、その理解を進めることが強く求められる。

2. 研究の目的

上記の背景の下、申請者は、メチル基の広範な活性を高感度に評価可能な新たな実験系の構築と、これを用いた阻害剤スクリーニングの実施により、メチル基転移酵素の活性を「見る」「操る」ことを可能とする分子ツール群の開発を目指した研究に着手した。

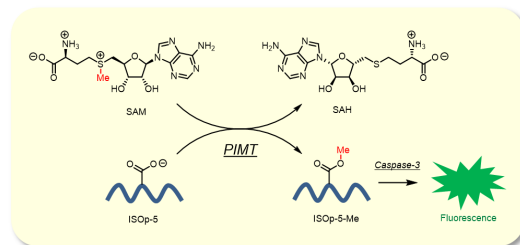
具体的には、(1) メチルトランスフェラーゼの活性評価手法の開発、として、これらの酵素が共通に用いる補酵素である S-adenosyl-L-methionine (SAM) の高感度検出を可能とする実験系を開発し、補酵素の量的変化を指標としてメチルトランスフェラーゼの酵素活性を高感度、高精度に検出する実験系として確立することを目指した。また、これと併せて、大規模化合物ライブラリを利用した阻害剤スクリーニングおよび誘導体展開を実施し、(2) 疾患との関連性が強いメチルトランスフェラーゼの活性制御化合物(阻害剤)を見出す、ことも本研究の重要な

目的として設定した。

3. 研究の方法

(1) メチルトランスフェラーゼの活性評価手法の開発

S-adenosyl-L-methionine (SAM) を補酵素として用いるメチル基転移酵素として protein L-isoaspartyl methyltransferase (PIMT) に着目し、その活性評価法を確立し、特許出願をおこなった。具体的には、特定の isoaspartyl 基を有するペプチドがタンパク質加水分解酵素 caspase-3 に基質として認識されず、これが PIMT によってメチル化されることによって基質として認識されるという申請者らの知見を利用することにより、caspase-3 の存在下でメチル化反応が進行する様子を蛍光特性の変化として検出する蛍光プローブの開発に成功した。そして、*in vitro* の実験系において、この反応が SAM 濃度に依存して起こることを明らかにし、SAM の検出に適した分子の改良を進めた。PIMT、Caspase-3 との反応性を最適化した誘導体を合成し、SAM の高感度検出系を開発すると共に、これを利用した広範なメチルトランスフェラーゼの活性検出系を開発した(下図)。



図：SAM の高感度検出系のデザイン

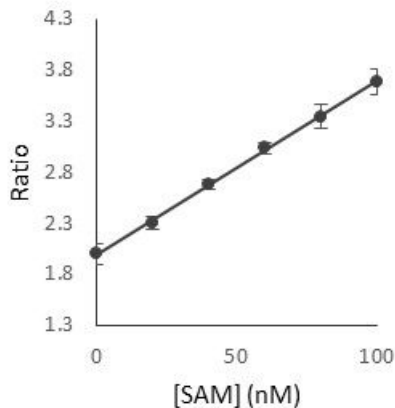
(2) 疾患との関連性が強いメチルトランスフェラーゼの活性制御化合物(阻害剤)の開発

メチルトランスフェラーゼ PIMT は、近年、癌抑制遺伝子由来のタンパク質である p53 の細胞内寿命を規定するタンパク質であることが見出され、その活性の亢進が細胞の癌化の進行に密接に関わることが示唆されている(Nat. Commun. 2012, 3, 927)。その活性制御化合物は現在、メチル基転移反応の生成物である S-adenosyl-L-homocysteine (SAH) に限られ、その強さ、選択性は研究ツール、創薬リードとして不十分である。このメチルトランスフェラーゼのスクリーニング系を開発し、東京大学創薬機構の保有する 20 万化合物を用いた阻害剤スクリーニングにより、有用な PIMT 阻害剤の取得を目指した研究をおこなった。

4. 研究成果

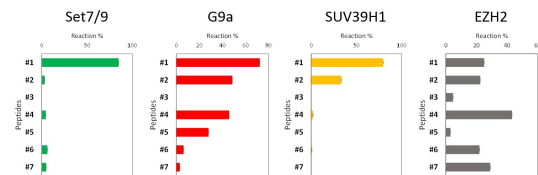
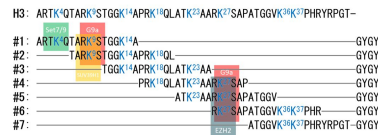
(1) メチルトランスフェラーゼの活性評価手法の開発

現在市販されている酵素 MetJ の活性変化を利用した SAM の蛍光検出キットの検出限界はおよそ 0.5 μM 程度であることが知られており、まずは本システムを利用してこれを上回る高感度検出系を開発することを目指した。はじめに開発した蛍光プローブを用いて SAM の検出系を構築したところ、1 μM の SAM を 4.5 倍の S/N 比で検出することに成功した。ここから蛍光プローブの構造最適化をおこない、バックグラウンドでの酵素反応を大幅に抑える新たな基質の設計法を確立し、S/N 比を 46 倍まで高めることに成功した。これにより、ごく微量の SAM においても高い定量性をもって検出することが可能となり、20 nM 以下の SAM の濃度変化を十分に検出する分子の開発を達成した(下図)。



図：最適化した蛍光プローブ ISOp-12 を用いた SAM の定量。n = 3。Error bar = S. D..

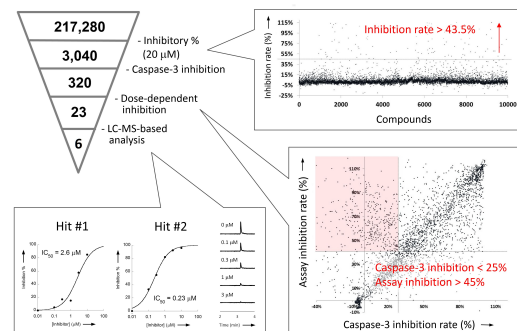
これを利用して、Set7/9, G9a, SUV39H1, EZH2 という、疾患との重要な関わりが知られている各種メチルトランスフェラーゼの活性評価系の確立をおこなった。本手法を用いて、それぞれの酵素に対する既存の基質ペプチドを用いたメチル基転移反応を精度よく可視化することができただけでなく、ライブラリ的に調整したペプチドから、それぞれの酵素の最適基質を見出す実験系にもこれが適用可能であることが確かめられ、当初の目的どおり SAM の高感度検出系の開発によるメチル基転移酵素の広範なアッセイ系の開発を達成した(下図)。本研究成果は学会発表をおこない、現在論文準備中である。



図：メチルトランスフェラーゼ Set7/9, G9a, SUV39H1, EZH2 の活性評価および基質探索

(2) 疾患との関連性が強いメチルトランスフェラーゼの活性制御化合物(阻害剤)の開発

癌関連メチル基転移酵素 PIMT の活性評価系をハイスループットスクリーニング系に適用可能な形に最適化し、東京大学創薬機構が保有する 20 万化合物を利用した大規模スクリーニングを実施した。(1) アッセイ阻害化合物の取得 (3,040 化合物 / 217,280 化合物), (2) 再現性確認, Caspase-3 阻害による擬陽性の排除 (320 化合物), (3) 濃度依存的阻害の確認 (23 化合物), (4) LC-MS を用いた汎用性基質に対する阻害確認, の各プロセスを経て、最終的に 6 種類の有用な PIMT 阻害化合物を得ることに成功し、これらが確かに生体サンプル中の PIMT の活性を制御可能であることを確かめた。これらのうちの 1 つである天然物 sinefungin は、その阻害剤強度、選択性において、既存の唯一の PIMT 阻害剤である SAH よりも遥かに優れたものであり(同じ条件でのアッセイで SAH の $\text{IC}_{50} = 10.7 \mu\text{M}$ に対し、新規阻害剤の $\text{IC}_{50} = 0.23 \mu\text{M}$ であった), PIMT の機能解明のためのケミカルバイオロジーの研究ツールとして、また、有用な抗癌剤を開発するためのリード化合物として、非常に有用であることが期待される。本研究成果は、*Angewandte Chemie International Edition* 誌に発行された。



図：PIMT 阻害剤スクリーニングの流れ

以上に示すように、本研究課題において、SAMの高感度定量法の開発、これを用いたメチル基転移酵素阻害剤スクリーニング系の構築、大規模スクリーニングによる、新規癌関連メチル基転移酵素阻害剤のリードの取得、更には、これらの成果の特許出願、論文発表、という、一連の研究を完遂することができ、また、今後の更なる技術開発の端緒となる成果を挙げることができたことは、本研究の大きな成果として評価することができる。

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)

Kentaro Yoshioka, Toru Komatsu*, Akihiro Nakada, Jun Onagi, Yugo Kuriki, Mitsuyasu Kawaguchi, Takuya Terai, Tasuku Ueno, Kenjiro Hanaoka, Tetsuo Nagano, and Yasuteru Urano. “Identification of tissue-restricted bio-reaction suitable for in vivo targeting by fluorescent substrate library-based enzyme discovery”, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 12187-12190 (2015) doi:10.1021/jacs.5b05884

Ryosuke Kojima, Hideo Takakura, Mako Kamiya, Eiji Kobayashi, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Takuya Terai, Kenjiro Hanaoka, Tetsuo Nagano, and Yasuteru Urano. “Development of a Sensitive Bioluminescent Probe for Imaging Highly Reactive Oxygen Species in Living Rats”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 14768-14771 (2015) doi:10.1002/anie.201507530 & doi:10.1002/ange.201507530

Allen K. Kim, Robert DeRose, Tasuku Ueno, Benjamin Lin, Toru Komatsu, Hideki Nakamura, and Takanari Inoue. “Toward Total Synthesis of Cell Function: Reconstituting Cell Dynamics with Synthetic Biology”, *Sci. Signal.*, **9**, re1 (2016) doi:10.1126/scisignal.aac4779

Toru Komatsu* and Satpal Virdee, “ICBS and ECBS Chemical Biology Meeting 2015 - Let Them Come to Berlin”, *ACS Chem. Biol.*, **11**, 1159-1166 (2016) doi:10.1021/acscchembio.6b00268

Tomoya Hirata, Takuya Terai, Hisao Yamamura, Manabu Shimonishi, Toru Komatsu, Kenjiro Hanaoka, Tasuku Ueno, Yuji Imaizumi, Tetsuo Nagano, and Yasuteru Urano, “A Protein-Coupled Fluorescent Probe to Visualize Potassium Ion Transition on Cellular Membranes”, *Anal. Chem.*, **88**, 2693-2700 (2016) doi:10.1021/acs.analchem.5b03970

Kentaro Yoshioka, Toru Komatsu*, Kenjiro

Hanaoka, Tasuku Ueno, Takuya Terai, Tetsuo Nagano, and Yasuteru Urano, “Discovery of pyruvylated peptide-metabolizing enzyme using a fluorescent substrate-based protein discovery technique”, *Chem. Commun.*, **52**, 4377-4380 (2016)

doi:10.1039/C6CC00829A

Takuya Terai, Hiroki Ito, Kenjiro Hanaoka, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano, “Detection of NAD(P)H-dependent Enzyme Activity by Time-domain Ratiometry of Terbium Luminescence”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 2314-2317, (2016)

doi:10.1016/j.bmcl.2016.03.038

Aoi Takeda, Toru Komatsu*, Hiroshi Nomura, Naka Masamitsu, Norio Matsuki, Yuji Ikegaya, Takuya Terai, Tasuku Ueno, Kenjiro Hanaoka, Tetsuo Nagano, and Yasuteru Urano, “Unexpected photo-instability of 2,6-sulfonamide-substituted BODIPYs and its application to development of caged GABA”, *ChemBioChem*, **17**, 1-9 (2016) doi:10.1002/cbic.201600097

Kazuhisa Hirabayashi, Kenjiro Hanaoka, Takahiro Egawa, Chiaki Kobayashi, Shodai Takahashi, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Takuya Terai, Yuji Ikegaya, Tetsuo Nagano, and Yasuteru Urano, “Development of Practical Red Fluorescent Probe for Cytoplasmic Calcium Ions with Greatly Improved Cell-membrane Permeability”, *Cell Calcium*, **60**, 256-265 (2016) doi:10.1016/j.ceca.2016.06.002

Haruna Onoyama, Mako Kamiya, Yugo Kuriki, Toru Komatsu, Hiroyuki Abe, Yosuke Tsuji, Koichi Yagi, Yukinori Yamagata, Susumu Aikou, Masato Nishida, Kazuhiko Mori, Hiroharu Yamashita, Mitsuhiko Fujishiro, Sachiyo Nomura, Nobuyuki Shimizu, Masashi Fukayama, Kazuhiko Koike, Yasuteru Urano and Yasuyuki Seto, “Rapid and sensitive detection of early esophageal squamous cell carcinoma with fluorescence probe targeting dipeptidylpeptidase IV”, *Sci. Rep.*, **6**, 26399 (2016) doi:10.1038/srep26399

Toru Komatsu*, Kentaro Yoshioka, Kenjiro Hanaoka, Takuya Terai, Tasuku Ueno, Tetsuo Nagano and Yasuteru Urano, “Identification of Lung Inflammation-Related Elevation of Acylamino Acid Releasing Enzyme (APEH) Activity Using an Enzymomics Approach”, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 1533-1538 (2016) doi:10.1248/cpb.c16-00540

Yusuke Kimura, Toru Komatsu*, Kouichi Yanagi, Kenjiro Hanaoka, Tasuku Ueno, Takuya Terai, Hirotatsu Kojima, Takayoshi Okabe, Tetsuo Nagano, and Yasuteru Urano,

“Development of Chemical Tools to Monitor and Control Isoaspartyl Peptide Methyltransferase Activity”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 153–157 (2017) doi:10.1002/anie.201608677

Kenjiro Hanaoka, Kiyoshi Sasakura, Yusuke Suwanai, Sachiko Toma-Fukai, Kazuhito Shimamoto, Yoko Takano, Norihiro Shibuya, Takuya Terai, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Yuki Ogasawara, Yukihiko Tsuchiya, Yasuo Watanabe, Hideo Kimura, Chao Wang, Masanobu Uchiyama, Hirotsu Kojima, Takayoshi Okabe, Yasuteru Urano, Toshiyuki Shimizu and Tetsuo Nagano, “Discovery and Mechanistic Characterization of Selective Inhibitors of H₂S-producing Enzyme: 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase (3MST) Targeting Active-site Cysteine Persulfide”, *Sci. Rep.*, **7**, 40227 (2017) doi:10.1038/srep40227

Narae Shin, Kenjiro Hanaoka, Wen Piao, Takuya Miyakawa, Tomotsumi Fujisawa, Satoshi Takeuchi, Shodai Takahashi, Toru Komatsu, Tasuku Ueno, Takuya Terai, Tahei Tahara, Masaru Tanokura, Tetsuo Nagano and Yasuteru Urano, “Development of an Azoreductase-based Reporter System with Synthetic Fluorogenic Substrates”, *ACS Chem. Biol.*, **12**, 558–563 (2017) doi:10.1021/acscchembio.6b00852

Daiki Sueyoshi, Yasutaka Anraku, Toru Komatsu, Yasuteru Urano and Kazunori Kataoka, “Enzyme-Loaded Polyion Complex Vesicles as in Vivo Nanoreactors Working Sustainably under the Blood Circulation: Characterization and Functional Evaluation”, *Biomacromolecules*, **18**, 1189–1196 (2017) doi:10.1021/acs.biomac.6b01870

Jun Onagi, Toru Komatsu*, Yuki Ichihashi, Yugo Kuriki, Mako Kamiya, Takuya Terai, Tasuku Ueno, Kenjiro Hanaoka, Hiroyuki Matsuzaki, Keisuke Hata, Toshiaki Watanabe, Tetsuo Nagano, and Yasuteru Urano, “Discovery of Cell-type-specific and Disease-related Enzymatic Activity Changes via Global Evaluation of Peptide Metabolism”, *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 3465–3472 (2017) doi:10.1021/jacs.6b11376

Yugo Kuriki, Toru Komatsu*, Peter D. Ycas, Sara K. Coulup, Erick J. Carlson, William C. K. Pomerantz, “Meeting Proceedings ICBS2016-Translating the Power of Chemical Biology to Clinical Advances”, *ACS Chem. Biol.* **12**, 869-877 (2017) doi: 10.1021/acscchembio.7b00205

〔学会発表〕(計 21 件)

○ 招待講演

(国内)

小松徹, 有機小分子を使って 酵素を探す、酵素を視る, 第一回 BRIGHT シンポジウム (徳島県徳島市, 2016 年 7 月)

小松徹, 有機小分子蛍光プローブを用いた創薬標的酵素の探索と機能評価, 第 89 回日本生化学会 (宮城県仙台市, 2016 年 9 月)

小松徹, 酵素の動的機能の理解に基づく疾患関連タンパク質の探索と機能評価, 新学術領域「柔らかな分子系」第 20 回ワークショップ (東京都文京区, 2017 年 2 月)

小松徹, 疾患関連酵素を探す、視る、操るケミカルバイオロジー研究, 第 11 回名古屋市大頭脳循環セミナー (愛知県名古屋市, 2017 年 2 月)

小松徹, 疾患関連酵素を探す、視る、操るケミカルバイオロジー研究ツールの開発, 日本薬学会第 137 年会 (宮城県仙台市, 2017 年 3 月)

○ 一般発表

(国際)

Toru Komatsu, Yasuteru Urano, Hiroki Onuma, Tetsuo Nagano, Takanari Inoue, “Synthetic reconstitution of phagocytosis by chemically induced modification of cell-cell interaction”, ECBS & ICBS 2015 Joint Meeting (Berlin, Germany, October 2015)

Toru Komatsu, Jun Onagi, Kenjiro Hanaoka, Tetsuo Nagano, Yasuteru Urano, Discovery of Disease-related Protein Functions with High Throughput Global Evaluation of Enzymatic Activities, ICBS Meeting 2016 (Wisconsin, USA, October 2016)

(国内)

小松徹, Diced Electrophoresis Gel Assay (DEG) 法を用いた新規創薬標的タンパク質の探索, 第 66 回日本電気泳動学会総会 (東京都大田区, 2015 年 9 月)

小松徹, 木村勇亮, 花岡健二郎, 小島宏建, 岡部隆義, 長野哲雄, 浦野泰照, 有機小分子蛍光プローブを用いたペプチド isoaspartyl 基のメチル化活性の高感度検出, 第 52 回ペプチド討論会 (神奈川県平塚市, 2015 年 11 月)

小松徹, 木村勇亮, 花岡健二郎, 小島宏建, 岡部隆義, 長野哲雄, 浦野泰照, 有機小分子蛍光プローブを用いたペプチド isoaspartyl 基のメチル化活性の高感度検出, 第 6 回スクリーニング学研究会 (埼玉県大宮市, 2015 年 11 月)

柳光一, 小松徹, 浦野泰照, NADH 検出蛍光プローブを用いた Warburg 効果関連タンパク質阻害剤スクリーニング系, 第 6 回スクリーニング学研究会 (埼玉県大

宮市, 2015 年 11 月)
小松徹, 小名木淳, 柳光一, 長野哲雄, 浦野泰照, 酵素活性の理解に基づく新規疾患関連タンパク質探索法の開発, 日本薬学会第 136 年会(神奈川県横浜市, 2016 年 3 月)
柳光一, 小松徹, 浦野泰照, 細胞外代謝物の高感度検出による pathway-oriented screening 系の開発, 日本薬学会第 136 年会(神奈川県横浜市, 2016 年 3 月)
小名木淳, 小松徹, 花岡健二郎, 長野哲雄, 浦野泰照, Diced Electrophoresis Gel (DEG) アッセイ法を用いた癌細胞における活性異常酵素の探索, 生体機能関連化学部会若手の会 サマースクール(愛知県蒲郡市, 2016 年 7 月)
柳光一, 小松徹, 浦野泰照, 細胞外代謝物の高感度検出による代謝過程制御化合物の探索, 生体機能関連化学部会若手の会 サマースクール(愛知県蒲郡市, 2016 年 7 月)
小松徹, 吉岡健太郎, 花岡健二郎, 長野哲雄, 浦野泰照, Diced Electrophoresis Gel (DEG) アッセイ法を用いた癌細胞における活性異常酵素の探索, 第 67 回日本電気泳動学会総会(北海道釧路市, 2016 年 8 月)
小松徹, 小名木淳, 柳光一, 花岡健二郎, 浦野泰照, 疾患関連タンパク質探索のための酵素活性の網羅的計測(enzymomics)技術の開発, 日本分析化学会第 65 年会(北海道札幌市, 2016 年 9 月)
小松徹, 小名木淳, 花岡健二郎, 長野哲雄, 浦野泰照, 疾患関連タンパク質探索のための酵素活性の網羅的計測(enzymomics)技術の開発, 第 10 回バイオ関連化学シンポジウム(石川県金沢市, 2016 年 9 月)
柳光一, 小松徹, 浦野泰照, 生細胞系代謝スクリーニング法の開発による新規解糖系阻害剤群の探索, 日本薬学会第 137 年会(宮城県仙台市, 2017 年 3 月)
市橋裕樹, 小名木淳, 小松徹, 浦野泰照, ペプチドライブラリーを用いた疾患関連酵素の探索, 日本薬学会第 137 年会(宮城県仙台市, 2017 年 3 月)
坂本眞伍, 小松徹, 張翼, 渡邊力也, 野地博行, 浦野泰照, マイクロデバイスを用いた一酵素活性の高精度解析による新規病態診断法の開発, 日本薬学会第 137 年会(宮城県仙台市, 2017 年 3 月)

〔図書〕(計 1 件)

小松徹, 浦野泰照, 東京化学同人, 科学のとびら 60「天然物の化学 - 魅力と展望」/「酵素のはたきを「見る」ケミカルバイオロジー研究」

〔産業財産権〕

○出願状況(計 2 件)

名称: 細胞外代謝物を検出するための蛍光プローブ及び当該蛍光プローブを用いるスクリーニング方法
発明者: 浦野泰照, 小松徹, 柳光一
権利者: 東京大学
種類: 特許
番号: PCT/JP2016/84669
出願年月日: 2016 年 11 月 22 日
国内外の別: 国外

名称: マイクロデバイスへの適合性の高い酵素活性可視化蛍光プローブ
発明者: 浦野泰照, 小松徹, 坂本眞伍, 野地博行, 渡邊力也, 張翼
権利者: 東京大学
種類: 特許
番号: 特願 2017-041149
出願年月日: 2017 年 3 月 3 日
国内外の別: 国内

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小松 徹 (KOMATSU, Toru)
東京大学・大学院薬学系研究科・助教
研究者番号: 40599172