

令和元年6月24日現在

機関番号：31603

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15268

研究課題名(和文)慢性シャーガス病における休眠現象の解明と分化阻止治療の可能性

研究課題名(英文) Induction of a dormant form of *Trypanosoma cruzi* by concanavalin A

研究代表者

奈良 武司 (Nara, Takeshi)

いわき明星大学・薬学部・教授

研究者番号：40276473

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：クルーズトリパノソーマが引き起こすシャーガス病は、感染を維持しながら長い無症状期(数年-数十年)を経て慢性期へと移行し最終的に患者を死に至らしめる。しかしながら、なぜ長期間排除されずに感染し続けるのかは全くわかっていない。申請者らは、レクチンの一種コンカナバリンA(ConA)が原虫の代謝活性および分裂能を著しく低下させ、「嚢子(シスト)」に類似した形態を誘導することを明らかにした。また、ConAが微小管タンパク質チューブリンや、原虫特異的なシステインプロテアーゼの一種、クルジpainと結合することによってシスト形成が誘導されることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シャーガス病の治療において、急性期では著効を示すベンズニダゾールやニフルチモックスといった治療薬は慢性期では効果が低い。この事実は、急性期と慢性期でクルーズトリパノソーマの性質そのものが異なっていることを強く示唆し、抗結核薬が分裂休止菌に対しては効果がないことと極めて類似している。本研究によって、代謝活性および分裂能が著しく低下したクルーズトリパノソーマを誘導できることが明らかとなった。これは、シャーガス病の慢性期における病像を理解する上で極めて重要な発見である。

研究成果の概要(英文)：The flagellate protist, *Trypanosoma cruzi*, is a causative agent of Chagas disease. Here we demonstrate “a cyst-like form” of *T. cruzi* induced by treatment with concanavalin A (ConA). In the presence of ConA, the parasites became swollen along with enlargement of vacuole and the cellular organelles, like nuclei, mitochondria, and flagella, multiplied synchronously within the cyst wall. Finally, newly formed, motile organisms budded inside the cavity. Immunohistochemical and mass spectrometric analysis suggested the potential target of ConA is tubulin, a component of microtubule, and *T. cruzi*-specific cysteine protease, cruzipain. Our data highlight its morphological flexibility of *T. cruzi* and provide hints on how the parasites persist in the course of chronic Chagas disease.

研究分野：寄生虫学

キーワード：クルーズトリパノソーマ シャーガス病 休眠 シスト形成

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19(共通)

1. 研究開始当初の背景

シャーガス病は慢性化が特徴であり、数年～数十年にわたる無症状期間を経て、感染者のおよそ30～40%で心筋症、巨大結腸・巨大食道を発症し、突然死やQOLの重大な低下を引き起こす。また、無症状感染者や慢性期患者は血清学的検査では陽性であり、これは病原原虫クルーズトリパノソーマの持続感染を意味する。しかし、なぜ原虫が感染し続けるのかを説明することは容易ではない。なぜなら、原虫が増殖(活動)し続けるということは免疫系に捕捉されて完全に排除されるか、宿主を死に至らしめるかの、どちらかになるからである。事実、長期感染を起こす他の組織寄生性の病原体は必ず休眠ステージを持つ。例えば、結核菌では分裂休止菌が、トキソプラズマでは原虫自身の膜に包まれた「シスト」が、それに該当する。つまり、クルーズトリパノソーマの巧みな細胞侵入機構や免疫回避機構が次第に明らかになりつつある現在も、これが長期間排除されない理由は未解決のままとなっている(*Cell Microbiol* 14, 2012)。

2. 研究の目的

今から50年前、Iraluは尿素分解酵素ウレアーゼを培養液に添加することによってクルーズトリパノソーマ昆虫型からシスト様構造を誘導できると報告したが(*Nature* 204, 1964)、続く報告はなかった。申請者らはこの先駆研究に着目して再現に取り組み、ウレアーゼではなくこれに混入していたレクチンの一種コンカナバリンA(ConA)がシストを誘導すること(図1)、原虫は分裂を止めた状態で数週間生存し、かつ哺乳類細胞への感染性を持つことを見いだした(投稿準備中)。本研究ではこれを休眠型のシスト(嚢子)と位置づけ、その内部構造、代謝基盤、誘導因子等を種々の解析を用いて明らかにすることを目的とする。



図1. クルーズトリパノソーマシスト。

3. 研究の方法

3.1. *Trypanosoma cruzi*

Trypanosoma cruzi Tulahuen株および赤色蛍光タンパクDsRedを恒常的に発現する同株にの上鞭毛期型(epimastigotes)は、ATCC 1029 LIT medium(LIT培地)を用いて26°Cで継代培養した。*T. cruzi* Tulahuen株の哺乳類型については、マウス由来SWISS-3T3 albino細胞との共培養下で、10%ウシ胎児血清(FBS)を含むMEM培地(MEM/10% FBS)を用いて37°Cで継代培養した。

3.2. シスト誘導

2×10^6 /mlの*T. cruzi*上鞭毛期型を、コンカナバリンA(ConA、富士フィルム和光純薬)、1%ウシ胎児血清(FBS)、10 µg/ml heminを含むtrypticase soy broth(日本ベクトン・ディッキンソン)培地(以下TSB培地)で、26°Cで培養した。

3.3. プロテオーム解析

2×10^6 /mlの*T. cruzi*上鞭毛期型を5 µg/ml ConAを含むTSB培地で6日間培養し、細胞を回収した。細胞を破碎して粗抽出液を調製し、トリプシン消化後、LC-MSを用いた定量的プロテオーム解析を実施した。

3.4. 免疫蛍光染色

*T. cruzi*上鞭毛期型をビオチン標識ConA(5 µg/ml)を含むTSB培地中で1時間反応させた。原虫を4%パラホルムアルデヒドで固定後、1% Triton X-100処理を行ない、10%ウシ胎児血清(FBS)/PBSを用いてブロッキングを行なった。ConAの検出には、AlexaFluor488標識ストレプトアビジンを用いた。チューブリンの検出には、一次抗体としてマウスモノクローナル抗β-チューブリン抗体(富士フィルム和光純薬)を、二次抗体としてAlexaFluor568標識抗マウス抗体を用いた。クルジパインの検出には、一次抗体として組換えクルジパインを用いて得られたマウス抗血清を用い、二次抗体にはAlexaFluor568標識抗マウス抗体を用いた。また、鞭毛の染色にはトリパノソーマ類の特異的鞭毛タンパクPFR1に対するウサギ抗血清を用い、核の染色にはHoechst33342を用いた。封入後、蛍光顕微鏡(Axio Imager 2、カールツァイス)を用いて観察した。

4. 研究成果

4.1. ConAによるシスト形成の誘導

先行研究では、*T. cruzi*上鞭毛期型をタチナタマメ(Jack bean)由来ウレアーゼで処理することによって、シストが形成されると報告されている(Iralu V, *Nature* 204:486, 1964)。一方これまでの研究から、実際にシストを誘導する成分はレクチンの一種コンカナバリンA(ConA)であることが明らかとなっている。ウレアーゼおよびConAはどちらもタチナタマメ(Jack bean)より精製されたタンパクであり、ウレアーゼ標品に混入していたConAがシスト形成を誘導した可能性が強く示唆されている。シスト形成の誘導におけるレクチンの特異性については、ConAは

α -D-マンノースおよび α -D-グルコースに特異的に結合する。これまで市販のレクチン14種を用いてシスト形成の誘導を解析したところ、ConAのみがシスト形成を誘導しうる。ConAで特異的に認識され、他のレクチンで認識されない糖鎖は α -D-マンノースのみであった。したがって、 α -D-マンノースを介したシグナリングがシスト形成に重要であることが示唆されている。

本研究では、最初にシスト形成を誘導する ConA 最小濃度について検討した。1-5 $\mu\text{g/ml}$ の ConA を含む TSB 培地中で *T. cruzi* 上鞭毛期型を培養したところ、3 $\mu\text{g/ml}$ 以上の ConA の存在下では 3 日間の培養で 90% 以上の原虫がシストとなった。2 $\mu\text{g/ml}$ の ConA の存在下では、4 日間の培養で 90% 以上の原虫がシストとなった。ConA が 1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度では、4 日間の培養で約 20% の原虫がシストに誘導されたものの、それ以降シスト形成は進行しなかった。そこで、以後の実験については 5 $\mu\text{g/ml}$ の ConA を含む TSB 培地を「シスト誘導培地」として用いた。

ConA は、メチル α -D-マンノピラノシドやメチル α -D-グルコピラノシドのような単糖グリコシド誘導体と特異的に結合し、これらの単糖グリコシド誘導体は ConA 親和性カラムに結合した糖タンパクの溶出にも用いられている。そこで、ConA が実際に原虫の糖鎖を認識してシスト形成を誘導しているのかを明らかにするため、メチル α -D-マンノピラノシド（富士フィルム和光純薬）によるシスト形成に対する阻害効果について調べた。メチル α -D-マンノピラノシド（0-200 mM）の存在下で、5 $\mu\text{g/ml}$ の ConA を含む TSB 培地中で *T. cruzi* 上鞭毛期型を 6 日間培養したところ、50 mM 以下の濃度のメチル α -D-マンノピラノシド存在下ではほぼ 100% の原虫がシストとなった。一方、100 mM では約 50% の原虫がシストとなったものの、200 mM ではシスト化した原虫は 10% に満たなかった。以上の結果から、ConA は濃度依存的にシスト形成を誘導することが明らかとなり、ConA は糖鎖を介してシスト形成を誘導することが示唆された。一方で、メチル α -D-マンノピラノシドによる結合阻害効果は必ずしも強くはなく、ConA が原虫タンパク質に直接結合する可能性も残されている。

4.2. ConA によって発現誘導/抑制されるタンパク質の探索

ConA に特異的に結合するタンパク質は、それを起点としてシスト形成を誘導すると考えられる。これまでの研究から、ConA-アガロースビーズ (J-オイルミルズ) を用いて ConA 結合タンパク質を精製し、得られたタンパク質を LC/MS 装置 (TripleTOF 5600, AB SCIEX) を用いて解析した結果、ConA 結合タンパク質としてチューブリン (α および β)、および原虫特異的なシステインプロテアーゼであるクルジパインが同定されている。このうち、cruzipain についてはこれまでに ConA との結合性が示されており ConA を用いた cruzipain の精製方法が報告されている (Labriola C *et al*, *Biol Res* 26:101, 1993)。

一方、ConA との結合は認められないものの、ConA 刺激によって発現誘導/抑制されるタンパク質はシスト形成において必要なタンパク質であると考えられる。そこで、ConA で刺激した原虫から粗抽出液を回収し、LTQ orbitrap XL ETD (Thermo Scientific) を用いて ConA 未刺激の原虫とのタンパク発現の比較を行なった。その結果、刺激後 1 日目で発現量が 4 倍以上になるタンパク質としてグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ、伸長因子 1- β 、および 2 種のシャペロンタンパク質 (HSP70 および DnaK ホモログ) が、6 日目で発現量が 4 倍以上になるタンパク質として、上記タンパク質に加えてカルモジュリンおよびグルタミン酸デヒドロゲナーゼ (NADP⁺依存性) が、それぞれ同定された。これらの結果は、ConA の刺激によってタンパク質の翻訳調節系および代謝系が影響を受ける可能性を示しているが、一方でシスト形成のマーカーとなるようなタンパク質は検出されなかった。

4.3. ConA 結合分子の細胞内局在

これまでの研究から、ConA がチューブリンおよびクルジパインと結合することが示唆されている。クルジパインの細胞内局在性は多様であり、上鞭毛期型ではリソソーム関連オルガネラの reservosome、無鞭毛期型（細胞内分裂型）では細胞膜内膜に局在し、錘鞭毛期型（感染型）では細胞外に分泌されることが報告されている。一方、チューブリンは微小管の主要構成タンパク質として主に鞭毛や紡錘糸に局在する。チューブリンについてはマンノース糖鎖の付加による修飾はこれまで報告されておらず、ConA との結合様式については不明である。

本研究では、これら ConA との結合が示唆されたタンパク質と ConA との細胞内局在が一致するかどうかを明らかにするため、免疫蛍光染色法を用いてこれらのタンパク質の局在を調べた。ConA のシグナルは、体表や細胞質には認められず、鞭毛の基部および flagellar pocket に特異的に検出された。Flagellar pocket はトリパノソーマに特有の構造で、鞭毛基部から細胞外に開口し、原虫の飲作用 (pinocytosis) に関与する。以上から、ConA は細胞表面の受容体に結合するのではなく、飲作用によって取り込まれた後に、細胞内の標的タンパク質に結合することが示唆された。

β -チューブリンのシグナルは、予想通り鞭毛基部から鞭毛全体に強く検出されたが、ConA のシグナルとは完全には一致しなかった。一方、クルジパインは reservosome 構成タンパク質として上鞭毛期型の鞭毛の対極側の細胞質に局在することが報告されている (Cazzulo JJ, *et al*, *Biol Chem* 378: 1-10, 1997)。本研究においても同様に、クルジパインは細胞質に局在し、ConA のそれとは一致しなかった。以上の結果は、ConA が細胞内に取り込まれた後に標的タンパク質と相互作用し、シスト形成を誘導することを示唆している。

4.4. 統括

本研究によって、シスト形成の分子機構について新たな知見が得られた。なかでも重要なのは、ConA が細胞内に取り込まれ、細胞内タンパク質と相互作用する可能性である。ConA が細胞表面の受容体を介さない経路でシスト形成を誘導するならば、ConA の特異的結合阻害剤であるメチル α -D-マンノピラノシドが低濃度 (< 100mM) ではシスト形成を阻害しない理由を説明できる。

チューブリンがどのような機構で ConA と結合するのかについては現在までのところ不明である。チューブリンの翻訳後修飾に関しては、アミノ酸付加やアセチル化が知られているが (Hammond JW, *et al.*, *Curr Opin Cell Biol* 20: 71–76, 2008)、糖鎖の修飾については報告がない。ConA が細胞内に取り込まれた後にチューブリンと結合することを考慮すると、ConA が必ずしも糖鎖を認識しているのではなく、タンパク質同士の相互作用で鞭毛タンパク質であるチューブリンと結合し、細胞構造の再構築を誘導している可能性がある。

糖タンパク質であるクルジパインと ConA の結合性についてはこれまでも報告されているが、細胞内に取り込まれた ConA が reservosome に移行し、そこでクルジパインと結合して機能を修飾している可能性がある。シスト形成は細胞内の空胞化から始まることを考えると、クルジパインとの結合を引き金とする、reservosome を起点とした空胞化が想定できる。

本研究ではおもに上鞭毛期型におけるシスト形成について解析を行なったが、予備実験から哺乳類細胞内増殖型 (amastigote) についても一部シスト形成を誘導できる方法が樹立されつつある。これは、シスト形成が原虫の哺乳類体内での持続感染に貢献している可能性を示唆するものであり、シャーガス病の慢性化機構を理解する上で重要である。今後は、シスト形成の分子機構を明らかにするために、シスト内に形成される娘細胞の詳細な形態と生物学的性質、例えば娘細胞が感染性を維持しているかなどの解析を進め、*T. cruzi* の生活環におけるシスト形成の意義について明らかにする予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

1. Shiba T, Inaoka DK, Takahashi G, Tsuge C, Kido Y, Young L, Ueda S, Balogun EO, Nara T, Honma T, Tanaka A, Inoue M, Saimoto H, Harada S, Moore AL, Kita K. Insights into the ubiquinol/dioxygen binding and proton relay pathways of the alternative oxidase. *Biochim Biophys Acta Bioenerg* 1860(5): 375-382, 2019
2. Yamashita Y, Nakada S, Yoshihara T, Nara T, Furuya N, Miida T, Hattori N, Arikawa-Hirasawa E. Perlecan, a heparan sulfate proteoglycan, regulates systemic metabolism with dynamic changes in adipose tissue and skeletal muscle. *Sci Rep* 8: 7766, 2018
3. Bautista-López N, Ndao M, Camargo F, Nara T, Jardim A, Annoura T, Hardie D, Borchers C. Characterization and diagnostic application of *Trypanosoma cruzi* trypomastigote excreted-secreted antigens shed in exosomes released from infected mammalian cells. *J Clin Microbiol* 55: 744-758, 2017
4. Inaoka DK, Iida M, Hashimoto S, Tabuchi T, Kuranaga T, Balogun EO, Honma T, Tanaka A, Harada S, Nara T, Kita K, Inoue M. Design and synthesis of potent substrate-based inhibitors of the *Trypanosoma cruzi* dihydroorotate dehydrogenase. *Bioorg Med Chem* 25: 1465–1470, 2017
5. Hoshika Y, Takahashi F, Togo S, Hashimoto M, Nara T, Kobayashi T, Nurwidya F, Kataoka H, Kurihara M, Kobayashi E, Ebana H, Kikkawa M, Ando K, Nishino K, Hino O, Takahashi K, Seyama K. Haploinsufficiency of the *folliculin* gene leads to impaired functions of lung fibroblasts in patients with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Physiol Rep* 4: e13025, 2016
6. Inaoka DK, Iida M, Tabuchi T, Honma T, Lee N, Hashimoto S, Matsuoka S, Kuranaga T, Sato K, Shiba T, Sakamoto K, Balogun EO, Suzuki S, Nara T, da Rocha JR, Montanari CA, Tanaka A, Inoue M, Kita K, Harada S. The open form inducer approach for structure-based drug design. *PLoS One* 11: e0167078, 2016
7. Hashimoto M, Doi M, Kurebayashi N, Furukawa K, Hirawake-Mogi H, Ohmiya Y, Sakurai T, Mita T, Mikoshiba K, Nara T. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor determines intracellular Ca^{2+} concentration in *Trypanosoma cruzi* throughout its life cycle. *FEBS Open Bio* 6: 1178-1185, 2016
8. Morales J, Hashimoto M, Williams TA, Hirawake-Mogi H, Makiuchi T, Tsubouchi A, Kaga N, Taka H, Fujimura T, Koike M, Mita T, Bringaud F, Concepción JL, Hashimoto T, Embley TM, Nara T*. Differential remodelling of peroxisome function underpins the environmental and metabolic adaptability of diplomonads and kinetoplastids. *Proc Biol Sci* 283: 20160520, 2016
9. Hashimoto M, Nara T, Mita T, Mikoshiba K. Morpholino antisense oligo inhibits trans-splicing of pre-inositol 1,4,5-trisphosphate receptor mRNA of *Trypanosoma cruzi* and suppresses parasite growth and infectivity. *Parasitol Int* 65: 175-179, 2016
10. Kobayashi I, Takahashi F, Nurwidya F, Nara T, Hashimoto M, Murakami A, Yagishita S, Tajima K, Hidayat M, Shimada N, Suina K, Yoshioka Y, Sasaki S, Moriyama M, Moriyama H, Takahashi K. Oct4 plays a crucial role in the maintenance of gefitinib-resistant lung cancer stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 473: 125-132, 2016

〔学会発表〕（計 件）

〔図書〕（計 17 件）

1. 奈良武司監訳. Section 17 原虫および蠕虫感染：概論、Part 8 感染症、ハリソン内科学第 5 版（原著第 19 版）、福井次矢、黒川清監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1416（Vol. 2）、2018
2. 奈良武司監訳. Section 18 原虫感染症、Part 8 感染症、ハリソン内科学第 5 版（原著第 19 版）、福井次矢、黒川清監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1417-1463（Vol. 2）、2018
3. 奈良武司監訳. Section 19 蠕虫感染症、Part 8 感染症、ハリソン内科学第 5 版（原著第 19 版）、福井次矢、黒川清監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1464-1490（Vol. 2）、2018
4. 奈良武司訳. 245e 章：寄生虫感染症の診断検査、Section 17 原虫および蠕虫感染：概論、Part 8 感染症、ハリソン内科学第 5 版（原著第 19 版）、福井次矢、黒川清監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1416（Vol. 2）、e チャプター（付属 DVD に収録）、2018
5. 奈良武司訳. 246e 章：寄生虫感染症の治療薬、Section 17 原虫および蠕虫感染：概論、Part 8 感染症、ハリソン内科学第 5 版（原著第 19 版）、福井次矢、黒川清監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1416（Vol. 2）、e チャプター（付属 DVD に収録）、2018
6. 奈良武司訳. 247 章：アメーバ症および自由生活性アメーバ感染症、Section 18 原虫感染症、Part 8 感染症、ハリソン内科学第 5 版（原著第 19 版）、福井次矢、黒川清監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1417-1422（Vol. 2）、2018
7. 奈良武司訳. 248 章：マラリア、Section 18 原虫感染症、Part 8 感染症、ハリソン内科学第 5 版（原著第 19 版）、福井次矢、黒川清監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1422-1438（Vol. 2）、2018
8. 奈良武司訳. 249 章：*Babesia* 感染症、Section 18 原虫感染症、Part 8 感染症、ハリソン内科学第 5 版（原著第 19 版）、福井次矢、黒川清監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1438-1441（Vol. 2）、2018
9. 奈良武司訳. 250e 章：マラリアおよび *Babesia* 感染症の血液塗抹アトラス、Section 18：原虫感染症、Part 8 感染症、ハリソン内科学第 5 版（原著第 19 版）、福井次矢、黒川清監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1441（Vol. 2）、e チャプター（付属 DVD に収録）、2018
10. 奈良武司訳. 251 章：リーシュマニア症、Section 18 原虫感染症、Part 8 感染症、ハリソン内科学第 5 版（原著第 19 版）、福井次矢、黒川清監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1441-1448（Vol. 2）、2018
11. 奈良武司訳. 252 章：Chagas 病およびアフリカトリパノソーマ症、Section 18 原虫感染症、Part 8 感染症、ハリソン内科学第 5 版（原著第 19 版）、福井次矢、黒川清監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1448-1453（Vol. 2）、2018
12. 奈良武司訳. 254 章：腸管寄生原虫感染症とトリコモナス症、Section 18 原虫感染症、Part 8 感染症、ハリソン内科学第 5 版（原著第 19 版）、福井次矢、黒川清監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1459-1463（Vol. 2）、2018 年 3 月
13. 奈良武司訳. 255e 章：蠕虫感染総論、Section 19 蠕虫感染症、Part 8 感染症、ハリソン内科学第 5 版（原著第 19 版）、福井次矢、黒川清監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1464（Vol. 2）、e チャプター（付属 DVD に収録）、2018
14. 奈良武司訳. 259 章：住血吸虫症およびその他の吸虫感染症、Section 19：蠕虫感染症、Part 8 感染症、ハリソン内科学第 5 版（原著第 19 版）、福井次矢、黒川清監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1478-1485（Vol. 2）、2018
15. 奈良武司訳. 260 章：条虫感染症、Section 19：蠕虫感染症、Part 8 感染症、ハリソン内科学第 5 版（原著第 19 版）、福井次矢、黒川清監修、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、1485-1490（Vol. 2）、2018
16. 奈良武司. 原虫症および寄生虫症. 臨床微生物検査ハンドブック第 5 版、三輪書店、東京、2017
17. 奈良武司. シャーガス病：グローバル化・温暖化と感染症対策. 小児科臨床 70: 2267-2271, 2017

〔産業財産権〕

○出願状況（計 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：
出願年：
国内外の別：

○ 取得状況（計1件）

名称：トリパノソーマ関連疾患治療薬、トリパノソーマ原虫の殺虫方法およびその利用
発明者：奈良武司、橋本宗明、御子柴克彦
権利者：学校法人順天堂、国立研究開発法人理化学研究所
種類：特許
番号：特許第 6245570 号
取得年：平成 29 年（出願日平成 25 年 10 月 8 日、特願 2013-211448）
国内外の別：国内

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

〔産業財産権〕

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。