

機関番号：14603

研究種目：基盤研究（B）一般

研究期間：2007～2010

課題番号：19350031

研究課題名（和文）次世代先端医療のための糖鎖連結ハイブリッド金属錯体の構築と実用展開

研究課題名（英文）Development of Glycoconjugated Hybrid Metal Complexes for the Next-Generation Advanced Medical Care

研究代表者

矢野 重信（YANO SHIGENOBU）

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・客員教授

研究者番号：60011186

研究成果の概要（和文）：高齢化社会を迎えるわが国では、患者に負荷の少ない低侵襲性の医療の発展が強く望まれている。このような観点から本研究では、生体適合性物質である糖質を連結した高性能光線力学療法用光増感剤（糖連結クロリン）および抗がん性貴金属錯体（アミノ糖連結Pd(II), Pt(II)錯体）の開発を行った。それらの機能評価の結果、次世代先端医療用としての実用展開が期待される高性能な化合物であることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：We have succeeded in isolation of high-performance sugar linked photosensitizers for photodynamic therapy and anticancer novel metal complexes which might be available for next-generation advanced medical care.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2008年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2009年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
2010年度	3,300,000	990,000	4,290,000
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎科学・無機化学

キーワード：金属錯体、糖、医療、光線力学療法、制がん剤、光増感剤、バイオメカニズム

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 金属イオンと有機物を素材とする金属錯体は、生命活動に必須の微量金属イオンの役割やバイオメカニズムの解明の可能性をもたらすなど、近年生命科学の発展に大きなインパクトを与えている。生理活性無機有機複合体という物質領域は生物無機化学と生物有機化学に端を発し、従来の錯体化学や有機化学の化合物概念を遥かに凌駕する複雑な化学として成長している。欧米先進国においては、既に10数年程前から金属イオンの動物・人体

内での挙動とその医薬としての有用性を見いだすための研究が開始されてきており、化学者、薬学者および医学者が共同して無機薬理学 (Inorganic Pharmacology) という新しい学問領域を創生している。現在この領域における著名なテーマは、白金錯体の抗腫瘍効果、ブレオマイシンの制癌効果、金錯体のリユーマチ薬としての効果、メタロチオネインの制癌性、スーパーオキシドディスムターゼの制癌性および老化との関連性、アルツハイマー病とアルミニウムの関連性、免疫と亜鉛の関連性、性ホルモンと亜鉛、飲酒とアルコールデ

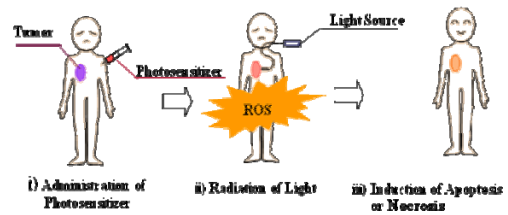
ヒドロゲナーゼ(亜鉛)、癌検診のためのテクネチウム( $^{99m}\text{Tc}$ )錯体の開発、等々まことに多種多彩である。

(2)しかし、これらのテーマの大部分は欧米で開拓されてきたものであり、制癌剤などの著名領域を除くと、わが国における無機・錯体化学者からの寄与は微々たるものである。すなわち、欧米諸国と比較して立ち後れているのが現状である。日本の製薬企業においては金属イオンの生体に対する毒性が強調されるあまり、一般に金属イオンを医療に応用することにはおおよぼ腰であるように思われる。このように企業がなかなか参入しない分野に対してこそ、大学の研究者が先駆的に参加し基礎化学を展開し先導役を果たしていくことに重要な意味があると考えられる。このような状況を鑑みて、本研究は当研究室で世界に先駆けて切り開いてきた糖質の配位化学を基盤にして、糖鎖を連結させた先端医療用金属錯体の合成とそのバイオメカニズムの解明により実用展開を目指すものである。我々はこれまでに 1) 光線力学療法(Photodynamic Therapy: PDT)および光線力学的診断(Photodynamic Diagnosis: PDD)用糖鎖連結光増感剤 2) 糖鎖連結抗癌性金属(Pt, Pd)錯体、3) 糖尿病の治療薬としてインスリン様作用を示す糖鎖連結金属(V, Zn, Co, Mn, Cu)錯体、4) 病原性酵母*Candida albicans*に対して有効な抗菌性を示す糖鎖連結抗菌性金属(Ni, Zn, Pt)錯体などを開発し、*in vitro*または*in vivo*系での機能評価によりそれぞれ有望な生理機能を確認している。今や糖鎖連結医療用金属錯体の糖鎖機能の解明には、より簡便で適用範囲の広い糖鎖連結配位子の合成法の確立が必須であるという状況であった。

## 2. 研究の目的

(1) 光線力学療法(Photodynamic Therapy, PDT)とは、腫瘍集積性光増感剤をあらかじめ患者に投与し、その後レーザー光照射により癌細胞を壊死させる治療方法である(図1)。本治療法はレーザー技術の発達に伴い患者に負担の少ないクリーンな癌治療法として近年飛躍的に進歩してきた。またポルフィリンはソーレー帯の光で励起すると特徴的な赤い蛍光を発するため、癌病巣の有無あるいは局在を診断する光線力学診断法(Photodynamic Diagnosis, PDD)への応用も期待されている。

### (a) Profile of PDT treatment



### (b) Generation of excited states and reactive oxygen species (ROS)

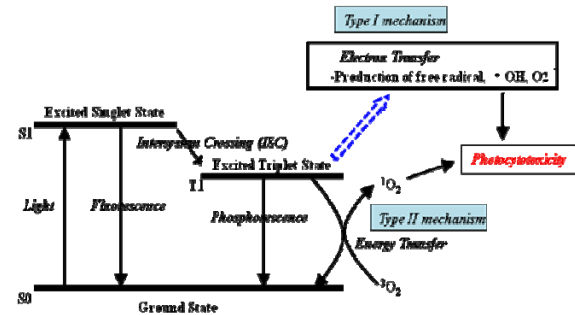


Fig.1. Mechanism of Photodynamic Therapy (PDT)

本研究では、より簡便で適用範囲の広い合成法を新たに提案し、糖鎖連結ポルフィリン誘導体および医療用糖鎖連結金属錯体のライブラリを構築し、それらのPDTおよびPDD機能、抗癌活性を*in vivo*ならびに*in vitro*試験を総じて検証、ついでその作用機序を詳細に解明する。ひいては、糖質を機能素子とする先端医療用金属錯体という新物質領域を開拓することを目指した。

## 3. 研究の方法

### (1) 光線力学療法用糖鎖連結錯体の合成

これまでにO-グリコシド結合で糖分子を連結したポルフィリンおよびクロリンを合成し、機能解析を行ってきたが、合成の初期段階で糖分子を導入するため多様な糖分子へ適用しライブラリを構築することは困難であった。そこで本研究では、テトラキス(ペンタフルオロフェニル)ポルフィリン(TFPP)のペンタフルオロフェニル基のパラ位がチオレートアニ



Fig. 2 Glycoconjugated fluorochlorins for PDT test

オンにより容易に置換されることを利用した、収束的合成法によりライブラリを構築する。すなわち、あらかじめ合成したTFPP誘導体とS-グリコシド体をジメチルホルムアミド中、室温下で攪拌することにより光増感部位と糖鎖を連結する。光増感部位としてはTFPPおよびそのクロリン体(TFPC)、さらにパラジウム(Pd)や白金(Pt)などの重金属イオンを導入した金属錯体(MTFPPおよびMTFPC)を用いる。糖分子として、グルコース等の単糖を用いる。化合物の同定にX線結晶構造解析装置、NMR、ESI-MS、ESR分光計を用いる。

#### (2) 抗癌性貴金属錯体の合成

D(+)-グルコサミン、2-ピリジンカルバルデヒドおよび $K_2[PtCl_4]$  (または $Na_2[PdCl_4]$ ) を作用させることにより、糖鎖連結白金錯体 $[Pt(GlcN=py)Cl_2]$  およびパラジウム錯体 $[Pd(GlcN=py)Cl_2]$  の簡便かつ高収率の合成法を確立する。

#### (3) *in vitro*系での生理活性の評価

3-1. 光線力学療法用糖鎖連結錯体(光増感剤)の*in vitro*評価：子宮頸部癌の培養細胞であるHeLa細胞を用いて、薬剤の取り込み量および光毒性を試験する。取り込み量は蛍光光度法を用いて、光毒性試験はWST-8アッセイ法により行う。また、各化合物に関して、薬剤量や光の照射時間の変化による光細胞毒性の検討を試み、糖鎖の種類、中心金属の有無、化学構造または薬剤の親疎水性のバランスの違いによる光毒性の変化について検討を行う。また、蛍光レーザー顕微鏡測定を用いて細胞内への取り込みを調べる。

3-2. 糖鎖連結抗癌性金属錯体の*in vitro*評価：糖鎖連結Pt(II)、Pd(II)錯体の癌細胞に対する細胞毒性を調べ、糖鎖の影響を精査する。

#### (4) *in vivo*系での生理活性の評価

4-1. 光線力学療法用糖鎖連結錯体(色素)の*in vivo*評価：*in vitro*系において得られた糖鎖連結ポルフィリン誘導体の光細胞毒性の結果に基づき、実際に担がんマウスに種々の糖鎖連結ポルフィリン類を投与し、腫瘍組織および正常組織間での薬剤の集積性を調べ、糖鎖の種類、中心金属の有無、化学構造の違いによる腫瘍組織標的能について検討を行う。また上記の結果に基づき、実際にレーザー光を照射することによりPDT効果について検討を進め、PDT用光増感剤としての有用性についての評価を行う。

4-2. 単回投与安全性試験：三菱化学メディエンス株式会社に依頼する。

(5) 発光性金属錯体のイメージング技術への応用：PDD(光線力学的診断) 癌診断法の確立を目指し、マウスを用いた新規糖鎖発光性金属錯体の生体内分布を計測するための蛍光分光法を用いる新規測定法を開発する。

## 4. 研究成果

(1) 光線力学療法用糖鎖連結ハイブリッド体の合成

5, 10, 15, 20-tetrakis (pentafluoro phenyl) porphyrin (TFPP) は $\beta$ -pyrrole位への1, 3-双極子付加反応およびペンタフルオロフェニル( $Ph^F$ )基のパラ位がチオラートアニオンによる求核置換反応を受け易いことが知られている。本研究ではチオラートアニオン源としてS-グリコシド配糖体を用いることで、この特異的な反応を糖連結光増感剤合成へ適用した(図2)。その結果、簡便かつ大量にS-グリコシド糖修飾光増感剤を合成することが可能になった。

(2) 抗癌活性を有する糖鎖連結金属錯体{Pd(II)、Pt(II)}の開発

2-1. D(+)-グルコサミン、2-ピリジンカルバルデヒドおよび $K_2[PtCl_4]$  (または $Na_2[PdCl_4]$ ) を作用させることにより、ワンポット反応で、糖鎖連結白金錯体 $[Pt(GlcN=py)Cl_2]$  およびパラジウム錯体 $[Pd(GlcN=py)Cl_2]$  を高収率で得た。NMRスペクトルならびに単結晶X線構造解析により、いずれの金属中心も平面四配位型のシスプラチン $cis-[PtCl_2(NH_3)_2]$ によく似た構造をとっていることを明らかにした(図3)。

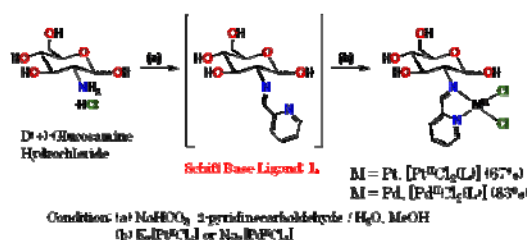


Fig. 3. Preparation of Pd(II) and Pt(II) Complexes

(3) *in vitro*系での生理活性の評価

3-1. 光線力学療法用糖鎖連結錯体(色素)の*in vitro*評価：HeLa細胞に対するPDT試験結果を図4に示す。薬剤濃度5 $\mu$ Mにおいてフッ素ポルフィリン(TFPP)は光毒性がないのに対し、フッ素クロリン(TFPC)は有効

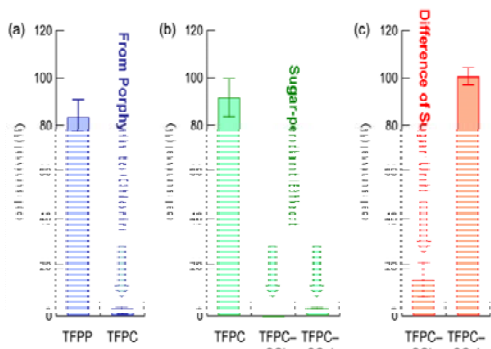


Fig. 4 PhTFPC-SGal photocytotoxicity of TFPP, TFPC, and TFPC-SGal at c = 5 mM (a), 0.5 mM (b), and 0.09 mM (c).

な光毒性を示した (図 4 a)。興味深いことに、フッ素クロリンに糖分子を連結すると劇的に光毒性が向上し、薬剤濃度 0.5  $\mu\text{M}$  でも HeLa 細胞をほぼ完全に死滅させることが判明した (図 4 b)。これは糖分子の導入により細胞内取り込みが促進された結果であると考えられる。さらに薬剤濃度を 0.09  $\mu\text{M}$  まで低下させると、TFPP-SGal は光毒性が消失するが、TFPP-SGal は有意な光毒性を保持していた (図 4 c)。このことは糖質の選択により、細胞選択性の可能性を示唆するもので、今後の展開に重要な知見とみなされる。本研究で開発した TFPP-SGal は皮膚癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、大腸癌、HeLa 細胞に対し、現在保険適用になっているレザフィリン®の約 20 倍～300 倍という極めて高性能な PDT 効果を有するということが明らかとなった。

3-2. 糖鎖連結抗癌性金属錯体の *in vitro* 評価：(2) 2-1. で合成した金属錯体の *in vitro* 抗がん性試験を行った。特にパラジウム錯体 [Pd(GlcN=py)Cl<sub>2</sub>] は、シスプラチン耐性胃癌

Table 1. IC<sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) and Resistance factor (RE)

	MKN28 CDOP resistant		MKN45 CD resistant	
	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	Resistance factor	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	Resistance factor
CDOP	85.39048	3.369957	56.46856	2.358867
Pt(GlcPy)Cl <sub>2</sub>	183.3247	1.64482	255.4383	1.473285
Pd(GlcPy)Cl <sub>2</sub>	80.75797	1.024588	85.88234	1.389503
L-CHP	86.78845	1.489968	26.86721	1.763449
CANDL	878.3427	4.328944	271.8845	1.77956

$$RE = IC_{50} (\text{resistant cancer cells}) / IC_{50} (\text{normal cancer cells})$$

細胞に対して有効な抗癌活性を示した (表 1)。本研究結果は、糖質を連結させた医療用ハイブリッド体の開発にとって有用な知見を与えるものとみなされる。

#### (4) *in vivo* 系での生理活性の評価

4-1. 光線力学療法用糖鎖連結錯体(色素)の *in vivo* 評価：ヒト大腸癌細胞のヌードマウ

ス皮下移植モデルにおける実験で、皮膚を介しての単回照射にもかかわらず (皮下移植腫瘍のため、このモデルでは癌組織に対する直接的なレーザー照射は不可能)、周囲組織へのダメージをほとんど伴わずに強力な腫瘍縮小効果が認められた (図 5)。これまでの研究結果から、633nm の光線照射による光線力学的殺腫瘍細胞効果は、現在保険適用になっているレザフィリン®の約 20 倍～30 倍の効果を有することを確認している。この結果は、現行薬の 20 分の 1 から 30 分の 1 の濃度で、十分な殺腫瘍細胞効果を得られることを示している。この結果は、優れた殺癌細胞効果のみでなく、光線力学的治療法の弱点

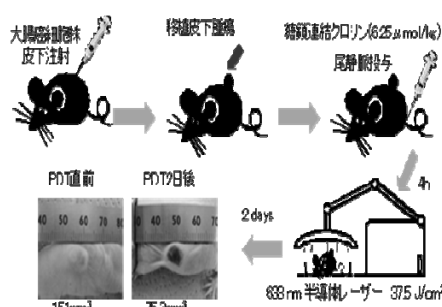


Fig. 5 皮下移植腫瘍モデルでの糖鎖連結クロリンのPDT効果

である、治療後の光線過敏の予防目的の暗所滞在期間の著しい短縮が期待される。

#### 3-2. 単回投与安全性試験 単回投与安全性試験

Cr1:CD (SD) ラットに TFPC-SGal を 1 回静脈内投与し、その毒性について検討した。投与量は 1.5、4.4、13.3、40 および 120 mg/kg とした。動物数は各投与群とも 2 匹とし、7 日間の観察期間中に一般状態観察および体重測定を行い、観察期間終了時に剖検および血漿採取を行った。なお、対照群には媒体として 40 v/v%-PEG 含有生理食塩水を投与した。光毒性の発現を防ぐために、作業時は 500 ~ 600 nm の波長をもつカラー蛍光灯に 600 nm 以下の波長をカットするフィルムを組みあせた条件下での照明を用い、作業終了後は試験期間を通して照明は点灯しなかった。40 および 120 mg/kg 群では、投与直後に活動性低下、横臥位、呼吸困難および剛直性痙攣がみられ、全例が死亡した。生存例の一般状態では、観察期間を通して対照群、1.5、4.4、13.3 mg/kg 群で異常は認められなかった。体重では、1.5、4.4、13.3 mg/kg 群で順調な体重増加が認められた。剖検では、死亡例および生存例の全例で異常は認められ

なかった。

(5) 発光性金属錯体のイメージング技術への応用:PDD (光線力学的診断) 癌診断法の確立を目指し、Td-Tomato担癌マウスにTFPC-SG1cを投与し、24時間後に蛍光分光法により、検討した(照射波長、535nm、発光波長、600nm)。図6に示すように、癌組織特異的に明確な発光が観測されたことから、TFPC-SG1cは優れたPDD用薬剤であることが、判明した。

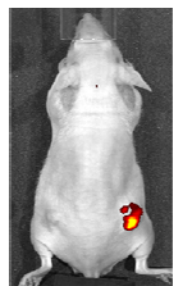


Fig. 6. Confirmation of Td-Tomato signal, T=24hr, Ex 535, Em 600.

以上、4年間にわたる本研究の成果は、糖質を連結させた医療用ハイブリッド体の開発にとって重要な知見を与えるものとみなされ、今後の非臨床試験へ向けていっそうの発展を期している。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 36 件)

- ① S. Yano, S. Hirohara, M. Obata, Y. Hagiya, S. Ogura, A. Ikeda, H. Kataoka, M. Tanaka, T. Joh, 'Current states and future views in photodynamic therapy', *J. Photochem. Photobiol., C*, in press. (査読有)
- ② M. Tanaka, H. Kataoka, M. Mabuchi, S. Sakuma, S. Takahashi, R. Tsujii, H. Akashi, S. Yano, A. Morita, T. Joh, 'The development of the novel photodynamic therapy with glycoconjugated chlorine for gastric and colon cancer', *Anticancer Res*, 31(3) (2011) 763-769. (査読有)
- ③ E. Otake, S. Sakuma, K. Torii, A. Maeda, H. Ohi, S. Yano, A. Morita, 'Effect and Mechanism of a New Photodynamic Therapy with Glycoconjugated Fullerene', *Photochem. Photobiol.*, 2010,86; 1356-1363. (査読有)
- ④ L. A. Onambele, D. Koth, J. A. Czaplowska, U. S. Schubert, H. Görls, S. Yano, M. Obata, M. Gottschaldt, A. Prokop, Mitochondrial mode of action of a thymidine-based cisplatin analog breaks resistance in cancer cells, *Eur. J. Chem.*, 16 (2010) 14498-14505. (査読有)
- ⑤ M. Gottschaldt, U. S. Schubert, S. Rau, S. Yano, J. G. Vos, T. Kroll, J. Clement, I. Hilger, 'Sugar-selective enrichment of D-glucose substituted ruthenium bipyridyl complex inside HepG2 cancer cells', *ChemBioChem.*, 2010, 11, 649 – 652 (査読有)
- ⑥ C. L. Ferreira, F. L.N. Marques, M. R.Y. Okamoto, A. H. Otake, Y. Sugai, Y. Mikata, T. Storr, M. Bowen, S. Yano, M. Adam, R. Chammas, and C. Orvig, Cationic technetium and rhenium complexes with pendant carbohydrates, *Appl. Radiat. Isotopes*, 2010, 68, 1087-1093. (査読有)
- ⑦ Y. Mikata, T. Sawaguchi, T. Kakuchi, M. Gottschaldt, U. S. Schubert, H. Ohi, and S. Yano, 'Control of aggregation property of tris(maltohexaose)-linked porphyrins with an alkyl chain', *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 663-671. (査読有)
- ⑧ S. Hirohara, M. Obata, H. Alitomo, K. Sharyo, T. Ando, M. Tanihara, and S. Yano, 'Synthesis, Photophysical Properties and Sugar-Dependent In Vitro Photocytotoxicity of Pyrrolidine-Fused Chlorins bearing S-Glycosides', *J. Photochem. Photobiol., B: Biol.*, 97, 22-33 (2009). (査読有)
- ⑨ M. Obata, M. Harada, H. Ohi, S. Hirohara, M. Gottschaldt, and S. Yano, 'EXAFS Study on Reaction of Anti-tumor Platinum Complexes with Reduced Glutathione', *Chem. Pharm. Bull.*, 57, 1107-1109 (2009). (査読有)
- ⑩ D. Jones, M. van Holst, S. Yano, T. Tanase, J. Aldrich-Wright, 'N-Glycoside Complexes of Nickel(II); Probing Carbohydrate-Transition Metal Interactions', *Aust. J. Chem.*, 62, 265-268 (2009). (査読有)
- ⑪ M. Gottschaldt, C. Bohlender, D. Müller, I. Klette, R. P. Baum, S. Yano and U. S. Schubert, 'Rhenium and 99m-technetium complexes of monosaccharide based tripodal triamines as potential radio imaging agents', *Dalton Trans.*, 5148-5154 (2009). (査読有)
- ⑫ M. Obata, S. Hirohara, R. Tanaka, I. Kinoshita, K. Ohkubo, S. Fukuzumi, M. Tanihara, S. Yano, 'In Vitro Heavy-Atom Effect of Palladium(II) and Platinum(II) Complexes of Pyrrolidine-Fused Chlorin in Photodynamic Therapy', *J. Med. Chem.*, 52, 2747-2753 (2009). (査読有)
- ⑬ S. Hirohara, M. Obata, H. Alitomo, K. Sharyo, T. Ando, S. Yano, M. Tanihara, 'Synthesis and Photocytotoxicity of S-Glucosylated 5,10,15,20-Tetrakis(tetrafluorophenyl)porphyrin Metal Complexes as Efficient <sup>1</sup>O<sub>2</sub>-Generating Glycoconjugates', *Bioconjugate Chem.*, 20,

944-952 (2009). (査読有)

⑭ Y. Inaba, T. Kawakami, S. Alimoto, T. Ikegami, T. Takeuchi, T. Nakazawa, S. Yano, and Y. Mikata, 'Preparation and conformational analysis of C-glycosyl  $\beta^2$ - and  $\beta/\beta^2$ -peptides', *Carbohydr. Res.*, 344, 613-626 (2009). (査読有)

⑮ K. Morimoto, S. Yan (8人中7番目), 'Estrogen Replacement Suppresses Pressor Response and Oxidative Stress Induced by Cage-switch Stress in Ovariectomized Rats', *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1148, 213-218 (2008). (査読有)

⑯ S. Hirohara, M. Obata, H. Alitomo, K. Sharyo, S. Ogata, C. Ohtsuki, S. Yano, T. Ando, M. Tanihara, 'Structure-Photodynamic Effect Relationships of 24 Glycoconjugated Photosensitizers in HeLa Cells', *Biol. Pharm. Bull.* 31, 2265-2272 (2008). (査読有)

⑰ M. Obata, A. Kitamura, A. Mori, C. K. J. A. Czaplowska, R. Tanaka, I Kinoshita, T. Kusumoto, H. Hashimoto, M. Harada, Y. Mikata, T. Funabiki and S. Yano, 'Syntheses, structural characterization and photophysical properties of 4-(2-pyridyl)-1,2,3-triazole rhenium(I) complexes', *Dalton Trans.*, 3292-3300 (2008). (査読有)

⑱ Y. Sugai, T Fujimoto, S. Fujii, S. Yano, and Y. Mikata, 'Asymmetric Sulfur Atom Coordination in a Copper(II) Dipicolylamine (DPA) Complex with a Thioglycoside Ligand', *Dalton Trans.*, 3705-3709 (2007). (査読有)

⑲ M. Gottschaldt, S. Yano (7番目), 他5名, 'Synthesis and structure of novel sugar substituted bipyridine complexes of rhenium and 99m-technetium', *Chem. Eur. J.*, 13, 10273-10280 (2007). (査読有)

⑳ M. Obata (1番目), S. Yano (9番目), 他7名 'Sugar-dependent photodynamic effect of glycoconjugated porphyrins: A study on photocytotoxicity, photophysical properties and binding behavior to bovine serum albumin (BSA)', *Biochim. Biophys. Acta*, 1770, 1204-1211 (2007). (査読有)

[学会発表] (計 57 件)

① 矢野重信: 高性能光線力学療法用糖鎖連結光増感剤の開発、高分子北海道支部講演会 (2011年2月1日) 札幌 (招待講演)

② S. Yano, Remarkable Photodynamic Effect of Glycoconjugated C60 Fullerenes, The 8<sup>th</sup> International Porphyrin-Heme Symposium,

October 16, 2008, Matsue (Invited)

③ S. Yano, Development of glycoconjugated photosensitizers for photodynamic Therapy, 7<sup>th</sup> International Conference on Tetrapyrrole Photoreceptors in Photosynthetic Organisms, December 11, 2007, Kyoto (Invited)

④ S. Yano, Recent Progress of Glycoconjugated Metal Complexes and their Functions, 2007-(28<sup>th</sup>)-International Conference on Science & Technology, July 5, 2007, Prague, Czech Republic (Invited).

[図書] (計 1 件)

① S. Yano, M. Nakai, H. Ohi, T. Funabiki, R. Tanaka, I. Kinoshita, and M. Obata, 'Syntheses and Photochemical Properties of Trimanganese Complexes Containing Naphtyl Moieties', *Photosynthesis. Energy from the sun*, 1285-1288, 2008, J. F. Allen, E. Gantt, J. H. Golbeck, and B. Osmond, Eds., Springer.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

矢野 重信 (YANO SHIGENOBU)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・客員教授

研究者番号: 60011186

### (2) 研究分担者

小幡 誠 (OBATA MAKOTO)

山梨大学大学院・医学工学総合研究部・准教授

研究者番号: 70343267

森本 恵子 (MORIMOTO KEIKO)

奈良女子大学・生活環境学部・教授

研究者番号: 30220081

大井 博己 (OOI HIROMI)

京都大学・産官学連携センター・助教

研究者番号: 80452522

梶間 由幸 (URUMA YOSHIYUKI)

米子工業高等専門学校・物質工学科・助教

研究者番号: 70442457

赤司 治夫 (AKASHI HARUO)

岡山理科大学・自然科学研究所・教授

研究者番号: 30221708

柴原 隆志 (SHIBAHARA TAKASHI)

岡山理科大学・理学部・教授

研究者番号: 30122386