

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 1日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21580205

研究課題名（和文） セルロース系ブロックコポリマーの精密合成と超分子構造に基づく機能発現

研究課題名（英文） Precise synthesis of cellulosic block copolymers with novel functions based on their supramolecular structure

研究代表者

上高原 浩（KAMITAKAHARA HIROSHI）

京都大学・大学院農学研究科・助教

研究者番号：10293911

研究成果の概要（和文）：セルロースアセテート系ブロックコポリマーの精密合成法を確立し、セルロース分子鎖を利用した金ナノ粒子の配列、セルロース誘導体の分子鎖長を半径とするナノ粒子の調製に成功した。分子鎖の方向を揃え放射状に配列するセルロース分子が、逆平行鎖と言われている Cellulose-II の結晶型を与えた事実は興味深い。さらに、位置特異的メチル/エチル化セルロース、ブロック的メチル/エチル化三糖シリーズ、ブロック的かつ位置選択的メチル化セルロース誘導体を合成し、それらの溶解性、界面活性、会合性、ゲル化能、熱応答性を検討した。その結果、市販界面活性剤に匹敵する性能を持つ三糖を見いだし、またメチルセルロースのゲル化に必要な化学構造を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We demonstrated in this study that cellulosic block copolymers containing cellulose triacetate or methylcellulose were of academic importance to understand their structure-property relationships. Our synthetic strategy regarding CTA enabled us to align gold nanoparticles by CTA derivatives and to control interparticle distances depending on the length of CTA molecules. Cellulose having pyrene group at the reducing-end self-assembled to form nanoparticles with a single layer of the cellulose derivative. Moreover, we have synthesized diblock methylcellulose derivatives with regioselective functionalization patterns. These derivatives permitted us to find that the diblock structure consisting of cellobiosyl block and approx. ten 2,3,6-tri-*O*-methyl-glucoopyranosyl units was of crucial importance for thermoreversible gelation of methylcellulose.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：森林学・木質科学

キーワード：セルロース、セルロースアセテート、メチルセルロース、グラフトコポリマー、ブロックコポリマー

1. 研究開始当初の背景

セルロース系ブロックコポリマーに関連

する研究は1980年代に盛んであったが(Mezger T. et al. (1983) Cellulose containing block

co-polymers. 4. Cellulose triester macroinitiators. *Angew. Makromol. Chem.* **116**, 13), 生成物の構造が不明確であった。そこで我々は最近、構造の明確なセルロース系ブロックコポリマーの調製とその性質について研究を開始した。また、ドラッグデリバリーシステム (DDS) の研究はニーズが高く極めて多くの研究事例があるが、セルロース系ブロックコポリマーは安全性が高い事が期待され、既存のDDS担体を超越する性質を有する可能性が十分あると考えた。新しいセルロース系ブロックコポリマーの精密合成法を開発し、その機能を知る事が学術的に重要であった。

2. 研究の目的

セルロースおよびその誘導体の有機合成技術を駆使し、1) セルロース系ブロックコポリマー・コオリゴマーの精密合成、2) その自己組織化能に起因する超分子構造体の精密形態解析、3) ナノ構造体の内部から外部への物質移動、界面活性能、二次元膜の性質について研究する。さらに、メチルセルロース系ブロックコオリゴマーからなるナノカプセルを用いたガン細胞へのアクティバターゲティング、セルロースアセテート系ブロックコポリマー薄膜を用いた新しい機能の発現を検討する。

3. 研究の方法

重合反応、グリコシル化反応は高真空下、無水条件で行った。得られた化合物の化学構造は ^1H -, ^{13}C -NMR, 二次元 NMR, MALDI-TOF MS により決定した。自己組織化により得られるナノ構造体は透過型電子顕微鏡を用いて観察した。化合物の熱的性質は示差走査熱量分析(DSC)により分析した。水溶液中のナノ構造体の流体力学的半径 R_h は、動的光散乱法により求めた。ブロック的メチル化セロオリゴ糖、セルロース誘導体の界面活性能は、表面張力計を用いて評価した。ブロック的アルキル化4糖-QDot 複合体の細胞表面への結合およびその複合体が及ぼす細胞毒性は、フローサイトメトリー (FACS) により調べた。さらに、QDot により標識された細胞は、共焦点レーザー顕微鏡により観察した。

4. 研究成果

(1) セルロースアセテート系グラフトコポリマーの合成

我々は新しい化学構造を有するセルロース誘導体の開発を目指し、非セルロース系ポリマーを主鎖にセルロースアセテートを側鎖に有する新規セルロースアセテート系化合物の調製を行った。セルロースアセテートを有するメタクリル酸エステルモノマーを用いた "Grafting through" 法ではセル

ロースアセテート側鎖の導入量が少なかったが、"Grafting to" 法として Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition により poly(2-propyn-1-yl methacrylate) 主鎖上にアジド基を分子末端に有するセルロースアセテートを密に導入することに成功した。

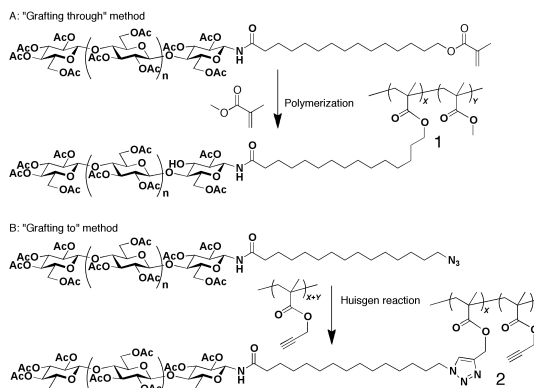


図1 "grafting through"法および"grafting to"法によるセルロースアセテートを側鎖に有するグラフトコポリマーの合成

(2) セルロースアセテート系ジブロックコポリマー

セルロースアセテート分子末端のアミノ基に α -リポ酸を反応させ得られた分子末端にジスルフィド基を有するセルロースアセテート系ポリマーは、金ナノ粒子表面に共有結合し、金粒子間距離はセルロースアセテートの重合度により制御可能であることを見出した。

(3) 自己組織化によるナノ構造体の生成

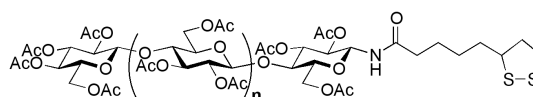


図2 リポイル基を分子末端に有する CTA 誘導体

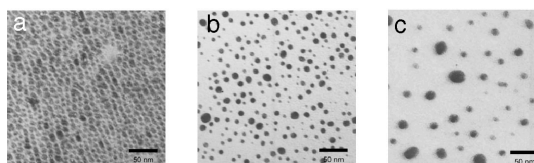


図3 放射状に並んだ CTA 誘導体を周囲に配する金ナノ粒子の透過型電子顕微鏡像

CTA の重合度 2 (a), 13 (b), 41 (c)

CTA 鎖は見えない、金ナノ粒子間の距離は CTA 鎖の長さに依存している。

分子末端にピレン基を有するセルロース誘導体が自己組織化ナノ粒子を形成することを見いだした。興味深いことに DP=30 の化合物の場合、ナノ粒子の平均直径 40 nm は伸びきり分子鎖の長さ 21.3 nm の約 2 倍であり、疎水部を粒子中央にセルロース部を外側に向けたセルロース分子 1 層からなる粒子が生成したと考えている。X線

回折の結果、弱いながら Cell-II の結晶型が現れた。放射状にセルロース分子鎖の方向がそろった場合でも、一般に逆平行鎖と考えられている Cell-II の結晶型が現れた。

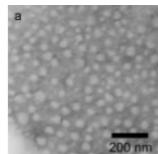


図4 ピレン基を分子末端に有するセルロース誘導体からなる自己組織化ナノ粒子

(4) グルコースオルトエステル誘導体の開環重合による位置特異的置換セルロース誘導体の合成

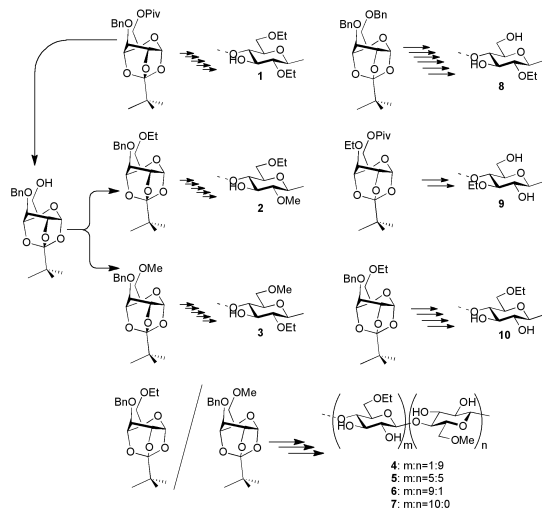


図5 開環重合法によるセルロース誘導体の合成

エチルセルロースは $DS=0.8-1.3$ 程度で水溶性、 $DS=1.8-2.6$ で有機溶媒可溶性である (セルロースの辞典、p 142)。溶解性の違いを解明するため、セルロースのエチル/メチル混合エーテル誘導体を調製した。その結果、2,6-di-*O*-ethyl-cellulose はクロロホルムに溶解性を示し、2-*O*-ethyl-6-*O*-methyl-cellulose の方が 6-*O*-ethyl-2-*O*-methyl-cellulose よりもクロロホルムへの溶解性が高かった。

次いで、 $DS=1$ のメチルセルロースとエチルセルロースの性質の比較を行った。6-*O*-methyl-cellulose と 6-*O*-ethyl-cellulose の溶解性を比較するために、6位エーテル基であるメチル基とエチル基の割合を変化させ、6位の置換基の組成がセルロース誘導体の溶解性などに与える影響を調べた。6位が 100% メチル基の 6-*O*-methyl-cellulose は水不溶性であったが、エチル基が 10%でも混入する、水溶性となった。また、6-*O*-ethyl-cellulose は約 70°C で白濁し、LCST 型の相分離挙動を示したが、メチル基が 10%でも混入すると相

分離挙動を示さなかった。

更に、1置換のエチルセルロースの置換位置が誘導体の性質に与える影響を調べるため 2-*O*-ethyl-, 3-*O*-ethyl-, 6-*O*-ethyl-cellulose を調製した。得られた 1置換エチルセルロースは全て水に溶解したが、6-*O*-ethyl-cellulose のみが 70°C 付近で熱可逆的な相分離あるいはゲル化を示した。同じ 6-*O*-ethyl-cellulose でも分子量の違いによりゲル化能の有無が異なったことから、分子量の制御が物性制御のために重要であることが示された。

(5) メチルセルロース系トリブロックコオリゴマーの合成と溶解性

グリコシル化により単分散トリブロックコオリゴマーを調製した。分子の両末端が疎水的な ABA-トリブロックヘキサマー 1 は両親媒性を示したが、分子の両末端が親水的な BAB-トリブロックヘキサマー 2 は水にのみ溶解した。この結果は一本の分子鎖に沿ったメチル置換位置の制御が物性制御のために重要であることを示している。

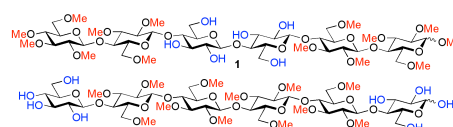


図6 ABA-, BAB-トリブロックセルロヘキサマー誘導体

(6) メチルセルロース系ジブロックコポリマーの合成とゲル化特性

重合度の高い位置選択的置換メチルセルロース部 (236MC, 23MC, 26MC, 3MC, 6MC) と無置換のグルコースグルコースおよびセロビオース部からなるブロックコポリマー 10 種類を合成しメチルセルロースのブロック構造が界面活性能、熱応答性、ゲル化などの物性に与える影響を詳細に検討した。ゲル化能を示した化合物は疎水部がトリメチル化されているグルコース残基約 10 個が連続している誘導体のみであった。

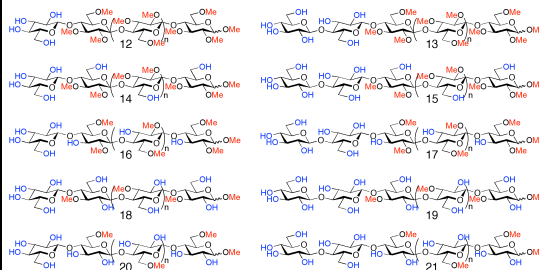


図7 10種類のブロック的かつ位置選択的メチル化セルロース

(7) 新しい界面活性剤としてのセルロース系ジブロックコオリゴマー

市販のメチルセルロースは界面活性能を有しているが、界面活性剤として利用出来

る程の性能を有していない。そこで、これまでに我々は構造の明確な単分散メチルセルロース系オリゴマーを合成し、それらの界面活性を調べた。その結果、市販の界面活性剤に劣らぬ性能を有する化合物の調製に成功した (Kamitakahara et al. *Cellulose*, **14**, 513 (2007))。

そこで、この新しいタイプの界面活性剤の簡便な合成法を追求するため、化学構造が比較的単純な三糖誘導体の構造-界面活性相関を詳しく検討した。疎水部としてメチル化およびエチル化グルコースを、親水部としてセロビオースを選択した。疎水部-親水部間のグリコシド結合の違い、分子鎖末端部のグリコシド結合の違い、メチル基とエチル基との違いにより界面活性は明らかに影響を受けた。高い界面活性を有する三糖化合物は市販の中性、アニオン性、カチオン性界面活性剤と同等の性能 (CMC: 0.48 mM; γ_{CMC} : 34.5 mN/m) を示すことが判った。

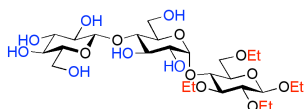
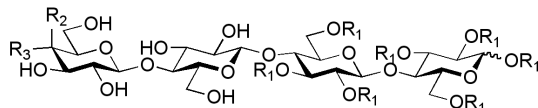


図8 高い界面活性を有する三糖化合物

(8) 両親媒性ブロック的アルキル化四糖-量子ドット複合体による細胞表面の蛍光標識

両親媒性のブロック的アルキル化四糖は、既存の非イオン性糖質界面活性剤であるオクチルグルコシドと比較して細胞毒性が顕著に低いことが判った。また、その両親媒性オリゴ糖は自己組織化により水中で直径約 200 nm のナノミセルを形成した。我々はそれら化合物の生物学的な機能に興味を持ち、様々な培養細胞株にブロック的アルキル化四糖と有機量子ドットとの複合体を作用させた結果、細胞生存率が高い状態で細胞表面を高効率で蛍光ラベルすることに成功した。この結果は低毒性という特徴を活かしメチルセルロース系低分子界面活性剤の応用可能性を広げる成果である。



- 1: $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OH}$
- 2: $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{H}$
- 3: $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OH}$
- 4: $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$; $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{H}$

図9 ブロック的アルキル化四糖

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 14 件)

- ① Y. Enomoto-Rogers, H. Kamitakahara, A. Yoshinaga, T. Takano: Comb-shaped graft copolymers with cellulose side-chains prepared via click chemistry, *Carbohydrate Polymers*, (2012) **87** (3), 2237-2245. 査読有 DOI: [10.1016/j.carbpol.2011.10.055](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.10.055)
- ② Kamitakahara H., K. Murata-Hirai, Y. Tanaka. (2012). Synthesis of blockwise alkylated tetrasaccharide-quantum dot complexes and their utilization for live cell labeling with low cytotoxicity. *Cellulose*, **19**(1), 171-187. 査読有 DOI: [10.1007/s10570-011-9619-7](https://doi.org/10.1007/s10570-011-9619-7)
- ③ Nakagawa, A.; Fenn, D.; Koschella, A.; Heinze, T.; Kamitakahara, H., Synthesis of diblock methylcellulose derivatives with regioselective functionalization patterns, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, (2011) **49** (23), 4964-4976. 査読有 DOI: [10.1002/pola.24952](https://doi.org/10.1002/pola.24952)
- ④ Nakagawa, A.; Fenn, D.; Koschella, A.; Heinze, T.; Kamitakahara, H., Physical properties of diblock methylcellulose derivatives with regioselective functionalization patterns: first direct evidence that a sequence of 2,3,6-tri-O-methyl-glucopyranosyl units causes thermoreversible gelation of methylcellulose, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, (2011) **49** (21), 1539-1546. 査読有 DOI: [10.1002/polb.22343](https://doi.org/10.1002/polb.22343)
- ⑤ A. Nakagawa, H. Kamitakahara, T. Takano, Synthesis of blockwise alkylated (1→4)-linked trisaccharides as surfactants: Influence of configuration of anomeric position on their surface activities, *Carbohydrate Research* (2011), **346**, 1671-1683. 査読有 DOI: [10.1016/j.carres.2011.04.034](https://doi.org/10.1016/j.carres.2011.04.034)
- ⑥ Y. Enomoto-Rogers, H. Kamitakahara, A. Yoshinaga, T. Takano: Synthesis of diblock copolymers with cellulose derivatives 4. Self-assembled nanoparticles of amphiphilic cellulose derivatives carrying a single pyrene group at the reducing-end, *Cellulose* (2011), **18**(4), 1005-1014. 査読有 DOI: [10.1007/s10570-011-9549-4](https://doi.org/10.1007/s10570-011-9549-4)
- ⑦ Y. Enomoto-Rogers, H. Kamitakahara, A. Yoshinaga, T. Takano Water-soluble low-molecular-weight cellulose chains

- radially oriented on gold nanoparticles *Cellulose* (2011), **18**(4), 929-936. 査読有 DOI: 10.1007/s10570-011-9535-x
- ⑧ Y. Enomoto-Rogers, H. Kamitakahara*, A. Yoshinaga, and T. Takano, Radially oriented cellulose triacetate chains on gold nanoparticles, *Cellulose*, **2010**, **17**(5): 923-936. 査読有 DOI 10.1007/s10570-010-9437-3
- ⑨ H. Kamitakahara, T. Funakoshi, S. Nakai, T. Takano, F. Nakatsubo, Synthesis and Structure/Property Relationships of Regioselective 2-*O*-, 3-*O*- and 6-*O*-Ethyl Celluloses *Macromolecular Bioscience*, **2010**, **10**, 638-647. 査読有 DOI: 10.1002/mabi.200900392
- ⑩ Kamitakahara, H. and F. Nakatsubo (2010). "ABA- and BAB-triblock cooligomers of tri-*O*-methylated and unmodified cello-oligosaccharides: Syntheses and structure-solubility relationship." *Cellulose*: **17**(1): 173-186. 査読有 DOI 10.1007/s10570-009-9348-3
- ⑪ H. Kamitakahara, T. Funakoshi, S. Nakai, T. Takano, F. Nakatsubo (2009) Syntheses of 6-*O*-ethyl/methyl-celluloses via ring-opening copolymerization of 3-*O*-benzyl-6-*O*-ethyl/methyl- α -D-glu copyranose 1,2,4-orthopivalates and their structure-property relationships, *Cellulose*, **16**(6): 1179-1185. 査読有 DOI 10.1007/s10570-009-9339-4
- ⑫ Y. Enomoto-Rogers, H. Kamitakahara, T. Takano and F. Nakatsubo (2009) Cellulosic Graft Copolymer: Poly(methyl methacrylate) with Cellulose Side Chains, *Biomacromolecules*, **10**(8): 2110-2117. 査読有 DOI: 10.1021/bm900229g
- ⑬ H. Kamitakahara, T. Funakoshi, T. Takano, F. Nakatsubo (2009) Syntheses of 2,6-*O*-alkyl celluloses: Influence of methyl and ethyl groups regioselectively introduced at *O*-2 and *O*-6 positions on their solubility, *Cellulose*, **16**(6): 1167-1178. 査読有 DOI 10.1007/s10570-009-9332-y
- ⑭ Enomoto-Rogers, Y.; Kamitakahara, H.; Nakayama K.; Takano, T.; Nakatsubo, F. (2009) Synthesis and thermal properties of poly(methyl methacrylate)-*graft*-(cellubiosylamine-C15). *Cellulose*, **16**(3): 519-530. 査読有 DOI: 10.1007/s10570-008-9272-y

[学会発表] (計 18 件)

- ① 上高原 浩: 「セルロース系ジブロックコポリマーの精密合成 - 自己組織化によるナノ構造の制御と機能発現-」, 第 36 回応用糖質懇話会, 2012 年 3 月 1-2 日 (招待講演)
- ② 馬場啓弘, 上高原浩, 高野俊幸: セロオリゴ糖誘導体とオリゴペプチド誘導体からなるジブロック体の合成, セルロース学会第 18 回年次大会, 2011 年 7 月 14 -15 日 信州大学 工学部
- ③ ロジャース有希子, 上高原浩, 吉永 新, 高野俊幸: 還元性末端にピレンを有する両親媒性セルロースの自己組織化ナノ粒子, セルロース学会第 18 回年次大会, 2011 年 7 月 14 -15 日 信州大学 工学部
- ④ ロジャース有希子, 上高原浩, 吉永 新, 高野俊幸: 水分散性のセルロース自己組織化金ナノ粒子, セルロース学会第 18 回年次大会, 2011 年 7 月 14 -15 日 信州大学 工学部
- ⑤ H. Kamitakahara, A. Nakagawa, A. Yoshinaga, C. Ishizu, T. Takano, T. Imai, J. Sugiyama, K. Hirai, Y. Tanaka, F. Steiniger, V. Sarbova, D. Fenn, A. Koschella, Th. Heinze: Structure-property relationships of cellulose ethers with regioselective and blockwise substituent patterns, 241st ACS National Meeting, Anaheim, CA, March 27 - 31, 2011 (Invited Lecture)
- ⑥ 中川 篤, 上高原浩, 高野俊幸: Huisgen 反応によるジブロック型メチルセルロース類縁体の合成とその熱ゲル化能, 第 61 回日本木材学会大会 (京都), 2011 年 3 月 19 日、京都大学百周年時計台記念館
- ⑦ ロジャース有希子, 上高原浩, 吉永新, 高野俊幸: クリックケミストリーによるセルロースを枝鎖に有するグラフトコポリマーの合成とその超分子構造, 第 61 回日本木材学会大会 (京都), 2011 年 3 月 19 日、京都大学百周年時計台記念館
- ⑧ 上高原 浩: セルロース系コポリマー・コオリゴマーの精密合成と機能発現, セルロース学会関西支部主催 セルロース学会第 16 回ミクロシンポジウム「よくわかる! セルロース誘導体のすべて」2011 年 1 月 27 日 (招待講演)
- ⑨ H. Kamitakahara, K. Hirai, Y. Tanaka: Syntheses of Amphiphilic Tetrasaccharides as Drug Carriers for Hydrophobic Compounds, BIT's 1st Annual World Congress of NanoMedicine 2010, 2010.10.23-25, Beijing (Invited talk)

- ⑩ 上高原 浩: 思いどおりのものをつくる, セルロース学会関西支部 せとうちの若手セミナー「セルロース誘導体長い歴史とそのチカラ」2010.09.02-03 兵庫県赤穂市 (招待講演)
- ⑪ H. Kamitakahara, Y. Tanaka: Synthesis and Cellular Uptake of Blockwise Alkylated Tetrasaccharide/ Hydrophobic Dye Complexes: Evaluation as Probes for a Novel Drug Delivery System, 25th International Carbohydrate Symposium (ICS2010), August 1-6, 2010 Tokyo, Japan
- ⑫ ロジャース有希子、上高原浩、吉永新、高野俊幸: 金ナノ粒子上におけるセルローストリアセテート分子鎖の配向制御, セルロース学会第 17 回年次大会 2010 年 7 月 15 日, 16 日 香川県さぬき市徳島文理大学香川キャンパス
- ⑬ 中川篤、石津智世、上高原浩、高野俊幸、V. Sarbova, A. Koschella, Th. Heinze: 天然セルロースからの 2-O-methyl-及び 3,6-di-O-methyl-cellulose の合成, セルロース学会第 17 回年次大会 2010 年 7 月 15 日, 16 日 香川県さぬき市徳島文理大学香川キャンパス
- ⑭ H. Kamitakahara, A. Yoshinaga, T. Imai, J. Sugiyama, T. Takano: Syntheses of amphiphilic cello-oligosaccharide derivatives with blocky structures and their self-assembled structures in water, 239th ACS National Meeting, San Francisco, CA, March 21 - 25, 2010 (Invited Lecture)
- ⑮ 上高原浩、吉永新、今井 友也、杉山 淳司、高野 俊幸: ブロック的メチル化セロオリゴ糖水溶液の構造-物性相関、第 60 回日本木材学会大会 (宮崎)、2010 年 3 月 17-19 日
- ⑯ A. Nakagawa, A. Koschella, D. Fenn, Th. Heinze, H. Kamitakahara: *New synthetic methodology for cellulosic diblock copolymers with regioselective functionalization patterns* EPNOE 2009 Polysaccharides as a Source of Advanced Materials, September 21-24, 2009, Turku/Åbo, Finland (Invited Lecture)
- ⑰ 石津智世、上高原浩、高野俊幸、中坪文明: 位置特異的かつブロック的メチル化セロビオース誘導体の合成とそのアルカリ分解挙動解析、セルロース学会第 16 回年次大会 2009 Cellulose R&D, 2009 年 7 月 2-3 日、北海道大学学術交流会館 (ポスター賞)
- ⑱ Nakagawa A., Koschella A., Fenn D., Heinze Th., Kamitakahara H. *Novel Sophisticated Diblock Copolymers from Cellulose Derivatives with Regioselective Functionalization Pattern* Frontiers in

Polymer Science, 07.-09.06.2009, Mainz, Germany.

〔図書〕 (計 1 件)

Hiroshi Kamitakahara, Fumiaki Nakatsubo, and Dieter Klemm: "Synthesis of methylated cello-oligosaccharides", Chapter 11, pp 199-211, Polysaccharide Materials: Performance by Design, ACS Symposium Series 1017, Edited by Kevin Edgar, Thomas Heinze and Charles Buchanan, 2009.

〔産業財産権〕

○取得状況 (計 1 件)

名称: セロオリゴ糖誘導体およびその製造方法

発明者: 上高原 浩、中坪 文明、Dieter Klemm

権利者: 上高原 浩

種類: 特許

番号: 特許第 4749339 号

取得年月日: 2011 年 5 月 27 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

URL: <http://www.chembio.kais.kyoto-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上高原浩 (KAMITAKAHARA HIROSHI)

京都大学・大学院農学研究科・助教

研究者番号: 10293911

(2) 研究分担者

吉永 新 (YOSHINAGA ARATA)

京都大学・大学院農学研究科・助教

研究者番号: 60273489

(3) 連携研究者

高野 俊幸 (TAKANO TOSHIYUKI)

京都大学・大学院農学研究科・教授

研究者番号: 50335303

早乙女 周子 (SAOTOME CHIKAKO)

京都大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 00447963

田中 義正 (TANAKA YOSHIMASA)

京都大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 90280700

(H22→H23: 連携研究者)