

機関番号：32659

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21750174

研究課題名（和文） 基底膜機能の解明と医用人工基底膜への応用

研究課題名（英文） Analysis of the basement membrane function and application to the artificial basement membrane

研究代表者

保住 建太郎 (HOZUMI KENTARO)

東京薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：10453804

研究成果の概要（和文）：

ラミニンの活性部位と、ラミニンと細胞との相互作用によって引き起こされる様々なレセプターの相互作用を合成ペプチドを用いて解析した。本研究では新たに40種類のラミニン由来活性ペプチドを同定するとともに、異なる受容体を介した細胞接着メカニズムを明らかにした。また、ラミニン由来活性ペプチドの医療材料への応用を目指し、ラミニン由来活性ペプチド-高分子多糖複合体を様々なペプチドと高分子多糖を組み合わせることで作製・評価し、最適化した。

研究成果の概要（英文）：

Molecular dissection of laminin by synthetic peptides was tested and found that biological activities of laminin could analyze and mimic using laminin active peptides. The laminin derived mixed peptides-polysaccharides exhibited many biological activities and these activities can control by changing the biological and physical properties of peptides-polysaccharides. Combinations of the peptides and the polysaccharides provide unique peptide-matrices with different biological activities, suggesting that these constructs are useful for cell type specific biomaterials.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：生体関連化学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：ラミニン、基底膜、細胞接着、細胞外マトリックス、インテグリン、細胞生物学

1. 研究開始当初の背景

基底膜は異なる種の細胞間に存在し、細胞の足場となるシート状構造の呼称で、細胞外マトリックスと呼ばれるタンパク質群が構築する構造体の1つである。ラミニンは基底膜分子の中で最も解析が進んでおり、10種類以上のレセプターと結合し、細胞接着や浸潤、

神経突起伸長、血管新生、創傷治癒など様々な生物活性を促進することが知られてきた。基底膜分子の in vitro での生物学的活性の同定には、基底膜分子複合体としてマトリゲルに代表されるような三次元マトリックスから、ラミニンやコラーゲンなどの分子そのもの、それらの酵素分解物、組換えタンパク

質、ペプチドなどの小分子を用いた広範な研究が行われてきた。とくにラミニンは酵素消化されることにより、その活性が変化することがわかっており、組換えタンパク質やペプチドレベルの研究から、分子全体では見えてこなかった活性が多数報告されている。以前の研究で筆者は切断前のラミニン-111はインテグリン $\alpha 6\beta 1$ と結合するが、断片化されたラミニン-111の球状ドメインがラミニン-111とは異なる2種類のレセプターと結合することをペプチドと組換えタンパク質を有効に組み合わせた方法にて証明した(シンデカン結合部位: AG73: RKRLQVQLSIRT、インテグリン $\alpha 2\beta 1$ 結合部位: EF1: DYATLQLQEGRLHFMFDLG)。さらに、各々が別の役割を持ちながら相互作用している事を明らかにしている。本論文は、巨大分子フィブロネチンで起こっているようなインテグリンとシンデカンの相互作用が、ラミニン分子中の一つの球状ドメインで発現している事を初めて証明した。しかし、まだラミニン分子での生物活性の発現機構の詳細はわかっていない。

一方で、基底膜は厚さ10-100nmのシート状の細胞外マトリックスであり、生体から取り出して実験に用いることは困難であるが、再生医療を指向した医用材料として注目されている。マウスがん組織から抽出される可溶性基底膜ともいえる「マトリゲル」は、組織工学など多くの分野で用いられ医用材料として理想的な生物活性を有しているが、マウスがん組織由来の生体材料であるため医療の現場に用いることは難しく、人工基底膜への期待が高まっている。本研究ではラミニン由来活性ペプチドを高分子多糖に結合させることで医用人工基底膜の開発を試みた。本研究最終的な目標は、種々のレセプター結合部位をペプチドとして同定し、これをマトリックスとなる基盤に結合させることによって、機能性に富み、かつ生体適合性の高い「人工基底膜」様の医用材料の開発である。

2. 研究の目的

これまでの研究から、ラミニン分子中の一つの球状ドメインがインテグリンとシンデカンに結合する2種類の結合部位を持ち相互作用している事を証明した。本研究では「レセプター同士の相互作用」の解明という点から目的の1つとして、シグナル伝達経路の解明を行った。ラミニン由来活性ペプチドは1つのレセプターとのみ結合することが既にわかっており、多様な活性を持つタンパク質を用いた場合に比べて、よりクリアな結果を得られることが予想される。また逆に、ペプチドを組み合わせた場合は、相互作用から生じる相乗効果についてのより詳細な知見が得られる。さらに本研究では「レセプタ

ー同士の相互作用」の解明にあたり、1つのレセプターとのみ結合するペプチドの利点を生かした評価法が可能であるとの発想で細胞接着の「速さ」の解析を行った。以前の研究から、AG73とEF1を用いてインテグリンあるいはシンデカンを介した各々の細胞接着の速さを比較したところ、シンデカンを介した細胞接着は速いが細胞伸展はせず、インテグリンを介した細胞接着は遅いが伸展を促進することが分かっていた。また、AG73とEF1を混合した場合、単独の場合よりも細胞接着速度が上昇する現象が見られた。このことは、複雑なタンパク質と細胞の相互作用を異なる活性ペプチドの組み合わせで再現したことを意味する。「レセプター結合の速さ」をファクターの1つに加えて細胞接着反応の解明へとアプローチすることは、そのメカニズムを理解する上で、新たな知見となる。

基底膜の機能は、IV型コラーゲンを中心とした網目構造の維持に関与する物理的機能と、ラミニンなどを介した細胞との相互作用に代表される生物的機能の2つからなっていると考えられる。そこで基底膜の物理的機能を高分子多糖で模倣し、生物的機能をラミニン由来活性ペプチドで模倣したペプチド-高分子複合体による人工基底膜の構築をめざした。また、基底膜は多機能性タンパク質の複合体で、様々な細胞表面受容体と同時に結合することで複雑な生物活性を発現していることから、人工基底膜の設計には多数の細胞表面受容体と同時に結合することが重要であると考えられる。そこで、異なる細胞表面受容体と結合する複数のラミニン由来活性ペプチドを混合して固定化した混合ペプチド-高分子複合体を調製し、その生物活性を検証した。

本研究の着想である、「異なるレセプターへの結合部位を高分子材料の表面上に様々な混合比で結合させ基底膜成分をミミックする」という発想は、これまでにない着想で応用範囲が広く、本研究によって得られる結果は医用材料の組織特異性の最適化など幅広い可能性を持っていると考えられる。

3. 研究の方法

(1) ラミニン由来活性ペプチドのスクリーニング

本研究では、ラミニン由来活性ペプチドライブラリーの充実と、データベース化に向けてラミニン $\alpha 1$ 鎖、 $\alpha 2$ 鎖、 $\alpha 5$ 鎖のGドメインに注目してレセプター結合活性を持つ活性ペプチドのスクリーニングを行った。手法としては、これまでの検討によって確立されている様々な条件下での細胞接着、伸展アッセイ、およびヘパリン結合アッセイ等を活性ペプチドを用いて行った。また、実際のタ

ンパク質における活性配列であるかの検証と、タンパク質とペプチドの活性を比較検討するために各ペプチドに対応する組換えタンパク質を作製し、活性ペプチド同様のアッセイを行った。

(2)「個々のレセプターとの結合の速さ」に注目した細胞接着メカニズムの解明

発生、創傷治癒、がんの転移、浸潤など細胞外環境が絶え間なく変わっていくような状況下で、細胞がどのようにレセプターと結合し、その動態へと反映させているかは分かっていない。本研究では、「個々のレセプター結合の速さ」に注目し、細胞が最初に選択しうるレセプター、そこから生じる二次的な細胞挙動などについての詳細な検討を行い、トータルとしての細胞接着メカニズムの解明を目指した。具体的にはシンデカンと結合するペプチドAG73とインテグリン $\alpha 2\beta 1$ に結合するペプチドEF1を混合してプレートにコートし、細胞接着および伸展を経時的に観察した。

(3)ラミニン機能部位のキトサン膜への固定化及びマトリックス上でのレセプター特異的な細胞シグナルの解明

これまでの成果でシンデカンと結合するラミニンの活性ペプチドをキトサン膜に固定化し、血管新生を促すペプチド-キトサン膜の作成に成功している。本研究では、これをさらに発展させ、シンデカンに結合するAG73と、インテグリン $\alpha 2\beta 1$ に結合するEF1を別々、または同時に固定化したキトサン膜を作成し、2つのペプチドを混合することによる細胞接着活性と細胞伸展活性に及ぼす影響について検討した。さらにラミニン球状ドメインタンパク質の場合と比較した。また、マトリックスの物性の変化が及ぼす生物活性に注目し、マトリックスの固さ、極性を変化させたペプチド-高分子多糖を作製し、細胞接着に及ぼす影響を検討した。

4. 研究成果

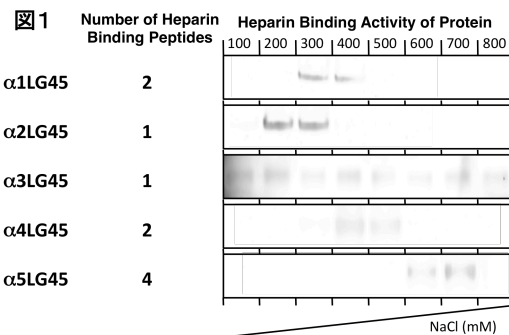
(1)ラミニン由来活性ペプチドのスクリーニング(雑誌論文③、⑤、⑥、⑦)。

ラミニン $\alpha 1$ 鎖Gドメインを網羅した110種類の合成ペプチドから14種類とラミニン $\alpha 3$ 鎖Gドメインを網羅した107種類の合成ペプチドから11種類の細胞接着活性を持つラミニン活性ペプチドを同定した。これらのペプチドは細胞接着活性、細胞伸展活性、神経突起伸長活性、インテグリン結合活性などの異なる生物活性を持っていた。ラミニン $\alpha 1$ 鎖はマトリゲルの主要成分であることから本研究から得られた情報は将来的な本研究の目標であった人工マトリゲルの作製へと繋がるペプチドライブラリーデータベースとなる。また、ラミニン $\alpha 3$ 鎖は創傷部表皮細胞の遊走活性を持つ

ことから、本研究で得られたペプチドライブラリーを元に細胞遊走活性ペプチドを同定し、医用材料への応用へと繋げていく。

ラミニン $\alpha 2$ 鎖Gドメインでは142種類の合成ペプチドから11種類のヘパリン結合活性を持つペプチドを同定した。また、ラミニン $\alpha 2$ 鎖との結合不良が筋ジストロフィーの発症原因となるジストログリカンとの結合ペプチドA2G80(VQLRNGFPYFSY)を同定した。A2G80は筋ジストロフィーの発症メカニズムの解析に繋がると共に、ジストログリカンとの特異的な結合活性を利用した医用への応用へと利用できることが予想される。

$\alpha 5$ 鎖LG45ドメインでは42種類の合成ペプチドから4種類のヘパリン結合ペプチドを同定した。これまでの研究から $\alpha 1$ 鎖から2個、 $\alpha 2$ 鎖から1個、 $\alpha 3$ 鎖から1個、 $\alpha 4$ 鎖から2個のヘパリン結合ペプチドが同定されており、 $\alpha 5$ 鎖LG45ドメインが最も強いヘパリン活性を持つことが示唆された。そこで、本結果をタンパク質と比較するために α 鎖LG45ドメイン組換えタンパク質のヘパリン活性を比較したところ $\alpha 5 > \alpha 4 > \alpha 1 > \alpha 2 = \alpha 3$ であることが判り、ヘパリン結合ペプチドの数と一致した(図1)。このことから、合成ペプチド



を用いた仮性配列のスクリーニングがタンパク質の機能と一致することが判った。以上の結果から、合成ペプチドを用いたラミニンの活性部位の検索が有用であることが示された。

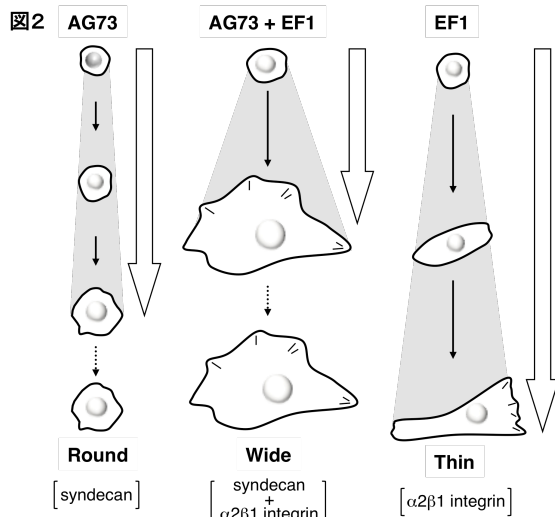
また分子内に2種類の異なる細胞表面レセプターと結合するラミニン由来活性ペプチドを鎖状に連結した付加ペプチドと、2種類の活性ペプチドを様々なモル比で混合した混合ペプチドを用いて、その生物活性を検証した。細胞表面レセプターシンデカン結合ペプチドと、インテグリン結合ペプチドを一本鎖状にしたペプチドは、両方の機能を持ち合わせた非常に強い活性を持つことが示された。以上の結果から、ラミニン様の機能を

α chain	Synthetic peptides	Cell adhesive peptides	Inhibition effect			Integrin binding peptide
			Heparin	EDTA	Heparin/EDTA	
$\alpha 1$	110	19	4	4	9	4
$\alpha 2$	113	14	9	1	2	2
$\alpha 3$	107	11	8	3	N.D.	2
$\alpha 4$	116	20	11	1	1	N.D.
$\alpha 5$	113	21	12	N.D.	N.D.	N.D.

持った医用材料開発にあたり、ラミニン活性ペプチドデータベースが構築できた(表)。

(2)「個々のレセプターとの結合の速さ」に注目した細胞接着メカニズムの解明(雑誌論文④)

ラミニン $\alpha 1$ 鎖LG4ドメインから同定されたAG73はシンデカンと結合することで線維芽細胞をはじめ様々な細胞に対して強い細胞接着活性を示し、細胞の遊走・浸潤やマトリックスメタロプロテアーゼの放出・がん転移、ヒト唾液腺由来細胞に作用して腺様構造形成を促進、神経細胞に対し作用して神経突起伸長を促進する。また、ラミニン $\alpha 1$ 鎖LG4ドメインからは $\alpha 2\beta 1$ インテグリンと結合するEF1も同定された。AG73とEF1の活性を比較したところ、AG73は強いHDF接着活性を示すが伸展活性を示さず、EF1はAG73と比べHDF接着活性は弱いものの強い伸展活性を示すことがわかった。そこで、AG73とEF1の細胞接着および細胞伸展活性を経時的に観察したところ、AG73を介した細胞接着は速いが細胞伸展活性は弱く、EF1を介した細胞接着は遅いが強く細胞伸展を促進することから、ラミニン $\alpha 1$ 鎖LG4ドメイン中のそれぞれ細胞接着と細胞伸展に重要な細胞結合配列であることが示された。さらにAG73とEF1を混合し細胞接着活性を観察したところ、細胞接着、細胞伸展活性が促進され、異なるペプチドを混合することで複雑なタンパク質の機能を模倣できることが示された(図2)。



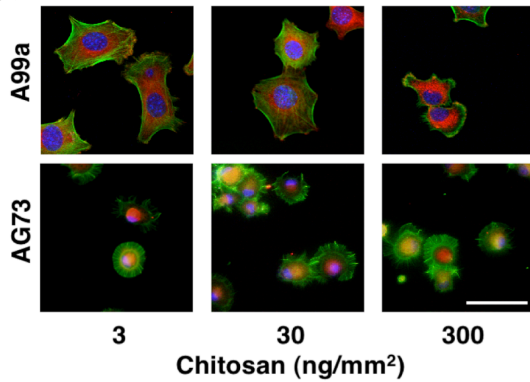
(3)ラミニン機能部位のキトサン膜への固定化及びマトリックス上でのレセプター特異的な細胞シグナルの解明(雑誌論文①、②)

基底膜の機能は網目構造の維持に主に関与するIV型コラーゲンなどの物理的生理活性と、分子内に多くの細胞接着活性部位を持つラミニンなどの生物的生理活性の2つか

らなっていると考えられる。本研究では基底膜の物理的生理活性を担うパーツとして高分子多糖を、生物的生理活性を担うパーツとしてラミニン由来活性ペプチドを用いて合成ペプチド-高分子多糖複合体を作製し、細胞接着活性などの様々な生物活性を測定した。はじめに、活性ペプチドをキトサン膜に固定化することについて検討した。キトサンは生体由来高分子多糖で、人工皮膚などの形ですでに臨床応用されている素材である。キトサン自体は細胞接着活性を有していない。混合AG73/EF1コートすると細胞接着・伸展活性が促進されることから、AG73-キトサン膜、EF1-キトサン膜、AG73/EF1-キトサン膜を作製し、その生物活性の制御を検討した。AG73/EF1-キトサン膜はAG73のみ、EF1のみを結合させたペプチド-キトサン膜より強いHDF接着活性を示し、細胞内シグナルの解析からAG73のレセプターであるシンデカンと、EF1のレセプターである $\alpha 2\beta 1$ インテグリンと同時に結合していることが示唆された。また、AG73:EF1=1:9の時に最も強いHDF接着・伸展・神経突起伸長活性を示し、その活性はラミニン $\alpha 1$ 鎖LG4ドメイン組換えタンパク質と同等であった。このことから、混合ペプチド-キトサン膜は同時に選択的な細胞表面レセプターと結合し、タンパク質の機能を模倣した材料として利用できることが示された。

また最近の研究から、細胞が足場の物性に依存して、その挙動を決定していることがわかってきている。シンデカンと結合するAG73を様々な厚さのキトサン膜へ固定化したところ、AG73-キトサン膜はキトサン膜の厚さに関係なく強いHDF接着活性を示した。またEF1-キトサン膜も同様の結果を示し、これらの合成ペプチドの細胞接着活性は足場依存性を示されないことがわかった。次にラミニン $\alpha 1$ 鎖由来でRGD配列を含み $\alpha v\beta 3$ インテグリンと結合するA99を異なる厚さのキトサン膜へ固定化した。A99-キトサン膜は強いHDF接着・伸展活性を示すものの、活性はキトサン膜の厚さに比例して低下していった(図3)。これらの結果からシンデカンと $\alpha 2\beta 1$ インテグリンを介した細胞接着は足場の物性に左右されないこと、 $\alpha v\beta 3$ インテグリンを介した細胞接着は足場の物性によって変わることが示された。最近の報告から、ビトロネクチンやフィブロネクチンなどのECMをコートしたプレート上で $\alpha v\beta 3$ インテグリンが物性感知センサーとして働いていることがわかってきており、今回の結果と一致することから、ペプチド-キトサン膜を用いた系でも細胞がECM上と同様の挙動を示すことがわかった。次に、AG73とA99を混合して厚さの異なるキトサ

図 3



ン膜に固定化し、その生物活性を検証した。その結果、AG73/A99-キトサン膜は膜の厚さに関係なく HDF 接着・神経突起伸長活性を維持し、A99-キトサン膜由来の細胞伸展活性を示した。これらの結果から、混合ペプチド-キトサン膜を用いることで細胞表面レセプター特異的な物性依存性をコントロールできることが示された。

次に、高分子多糖（細胞の足場）の物性が及ぼす生物活性についてペプチド-キトサンとペプチド-アルギン酸を用いて検証した。アルギン酸は褐藻などから得られマンヌロン酸とグルクロン酸のブロックからなる長鎖構造をとっており、手術糸や創傷被覆材として臨床に用いられている。キトサンは分子内にアミノ基を持つ塩基性高分子であるが、アルギン酸はカルボキシル基をもつ酸性高分子であり、キトサンとアルギン酸を比較することで細胞の足場の極性依存性についての比較検討もあわせて行った。AG73-アルギン酸膜、EF1-アルギン酸膜、A99-アルギン酸膜はともに強い HDF 接着活性を示した。次に物性依存性を検証するために様々な厚さのペプチド-アルギン酸膜を調製し、細胞接着活性を測定した。その結果、AG73-、EF1-アルギン酸膜はアルギン酸膜の厚さに関係なく強い HDF 接着活性を示したが、A99-アルギン酸膜はアルギン酸膜の厚さに比例して上昇していった。このことから、 $\alpha v \beta 3$ インテグリンを介した細胞接着活性はアルギン酸膜上でも足場物性に依存することが示されたが、キトサン膜上とその傾向は逆であった。次に、様々な厚さのペプチド-キトサン膜、ペプチド-アルギン酸膜を用いて神経突起伸長活性を測定したところ、AG73-キトサン膜、-アルギン酸膜は共に強い神経突起伸長活性をしめすが、AG73-アルギン酸膜のみがアルギン酸膜の厚さに比例して神経突起伸長活性を減少させることがわかった。また、A99-キトサン膜、-アルギン酸膜は共に膜の厚さに比例して活性を上昇させること、EF1-キトサン膜、-アルギン酸膜は活性を持たないことがわかった。これらの結果からペプチド-高分子多糖

は、細胞種、細胞表面レセプター、生物活性、極性によってそれぞれ異なる物性依存性を持つことが示された。つまり、これらの因子を調整することで、任意にペプチド-高分子多糖の生物活性をコントロールできる可能性が示された。その結果、シンデカンを介する細胞接着は足場の固さや極性に依存しないが、インテグリンを介する細胞接着は足場依存的に生物活性をコントロールできること、シンデカン結合性ペプチドとインテグリン結合性ペプチドを混合することで、足場物性に依存しないでインテグリン結合活性を促進できることがわかった。

以上の成果から、合成ペプチドを用いて基底膜タンパク質機能の解明と人工的な再現を目指す本研究計画が非常に有用であることが示された。また、ペプチド-高分子多糖複合体が細胞の活性をコントロールしながら材料として応用できる可能性が示された。

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 7 件）

①山田雄二、保住建太郎、片桐文彦、吉川大和、野水基義、Biological activity of laminin peptide conjugated alginate and chitosan matrices、Biopolymers、査読有、Vol. 94、2011、pp. 711-720

②保住建太郎、小田切大、山田雄二、佐々木彩乃、藤森力、若井優紀、内田達也、片桐文彦、吉川大和、野水基義、Cell surface receptor-specific scaffold requirements for adhesion to laminin-derived peptide-chitosan membranes、Biomaterials、査読有、Vol. 31、2010、pp. 3237-3243

③保住建太郎、秋月種康、山田雄二、原俊博、漆畑俊哉、片桐文彦、吉川大和、野水基義、Cell adhesive peptide screening of the mouse laminin alpha chain G domain、Archive of Biochemistry and Biophysics、査読有、Vol. 503、2010、pp. 213-222

④保住建太郎、小林一樹、片桐文彦、吉川大和、門谷裕一、野水基義、Syndecan- and integrin-binding peptides synergistically accelerated cell adhesion、FEBS Letters、査読有、Vol. 534、2010、pp. 3381-3385

⑤鈴木喜晴、保住建太郎、漆畑俊哉、吉村大志、吉川大和、Gumerson JD、Michele DE、Hoffman MP、山田吉彦、野水基義、Identification of alpha-dystroglycan binding sequences in the laminin alpha2 chain LG4-5 module、Matrix Biology、査読有、Vol. 29、2010、pp. 143-151

⑥大賀有希子、片桐文彦、竹山一基、保住建太郎、吉川大和、西則雄、野水基義、Design and activity of multifunctional fibrils using receptor-specific small peptides、Biomaterials、査読有、Vol.30、2009、pp.6731-6738

⑦保住建太郎、鈴木喜晴、内山喜彦、片桐文彦、吉川大和、野水基義、Chain-specific heparin binding sequences in the laminin alpha chain LG45 modules、Biochemistry、査読有、Vol.48、2009、pp.5375-5381

[学会発表] (計12件)

①保住建太郎等、異なるサブタイプのインテグリン間相互作用は細胞接着活性を減少させる、第13回生命科学研究会シンポジウム、平成23年1月7日、仙台

②保住建太郎等、Integrin crosstalk of fibroblasts on peptides conjugated chitosan membrane、The American Society For Cell Biology 50th Annual Meeting、平成22年12月12日、Philadelphia (米国)

③保住建太郎、Development of functional biomaterials using laminin active peptides、5th International Peptide Symposium、平成22年12月5日、京都

④保住建太郎等、Subtype specific integrin crosstalk of fibroblasts on mixed ECM derived integrin binding peptides-chitosan membranes、American Society for Matrix Biology Biennial Meeting 2010、平成22年10月25日、Charleston (米国)

⑤保住建太郎等、ペプチドキトサン膜における細胞表面受容体の種類と足場特性の相関関係、第59回高分子討論会、平成22年9月7日、札幌

⑥保住建太郎等、混合ペプチドキトサン膜を用いた異なるインテグリン間相互作用の解析、第42回日本結合組織学会学術大会・第53回マトリックス研究会大会 合同学術集会、平成22年8月20日、秋田

⑦保住建太郎等、Subtype specific integrin crosstalk on laminin derived integrin binding peptide-chitosan membranes、Gordon Research Conference (ECM and signal transduction)、平成22年6月28日、Biddeford (米国)

⑧保住建太郎等、Laminin active peptides conjugated on chitosan membrane as a cell adhesive matrix、第49回米国細胞生物学会、平成21年12月5日、サンディエゴ (米国)

⑨保住建太郎等、Mixed peptide chitosan membranes are multifunctional and can mimic the activities of laminin alpha chain LG4 protein、第3回アジア環太平洋

ペプチドシンポジウム、平成21年11月9日、済州島 (韓国)

⑩保住建太郎等、Mixed syndecan- and integrin-binding peptides accelerates cell adhesion through the synergetic interactions、第42回ペプチド討論会、平成21年11月4日、北九州

⑪保住建太郎等、異なる細胞表面受容体間のシナジェティック効果を誘起する医用材料の開発、第58回高分子討論会、平成21年9月16日、熊本

⑫ 保住建太郎等、Peptide-chitosan membranes can mimic the biological activities of laminin alpha LG4 module、第8回環太平洋結合組織シンポジウム、平成21年6月4日、葉山

[図書] (計0件)

[産業財産権] (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ps.toyaku.ac.jp/~nomizu/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

保住 建太郎 (HOZUMI KENTARO)
東京薬科大学・薬学部・助教
研究者番号：10453804

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし